Aula 11

METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

META

Apresentar ao aluno as vias metabólicas da glicose e outros carboidratos.

OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:
conhecer as principais vias metabólicas dos carboidratos.

PRÉ-REQUISITOS

Aula 01 de carboidratos, aula 06 enzimas e 07 coenzimas. Química orgânica I e II.

André Luís Bacelar Silva Barreiros
Marizeth Libório Barreiros

INTRODUÇÃO

Olá aluno, na primeira aula você foi apresentado aos carboidratos. Você aprendeu sobre as suas estruturas e propriedades e as suas reações. Hoje vamos aprender sobre as reações que eles sofrem nos organismos vivos.

Vamos começar então? Mãos a obra!

METABOLISMO

O que é metabolismo? Segundo o Lehninger, metabolismo é o "Conjunto de reações orgânicas que os organismos vivos realizam para obter energia e para sintetizar as substâncias de que necessitam". Como podem ver, iremos então estudar reações orgânicas. O metabolismo pode ser dividido em dois tipos: O Catabolismo que degrada moléculas complexas para fornecer moléculas simples e energia; e o Anabolismo onde se sintetizam moléculas complexas a partir de moléculas simples com gasto de energia.

O catabolismo inicia com a digestão, onde moléculas de polissacarídeos são quebradas em monosacarídeos, lipídios são quebrados em ácidos graxos e glicerol e proteínas são quebradas em seus aminoácidos. Após a digestão temos os catabolismos de carboidratos, de lipídios e de aminoácidos, que iremos estudar nesta e nas duas próximas aulas. Todos esses três metabolismos convergem para o Ciclo do Ácido Cítrico, também denominado de Ciclo de Krebs, onde a acetil-CoA é convertida em CO_2 e H_2O, e a energia é conservada na forma de ATP, GTP, NADH e $FADH_2$. Por fim temos a etapa da fosforilação oxidativa onde todos são convertidos em ATP, armazenando assim a energia (Figura 11_01).

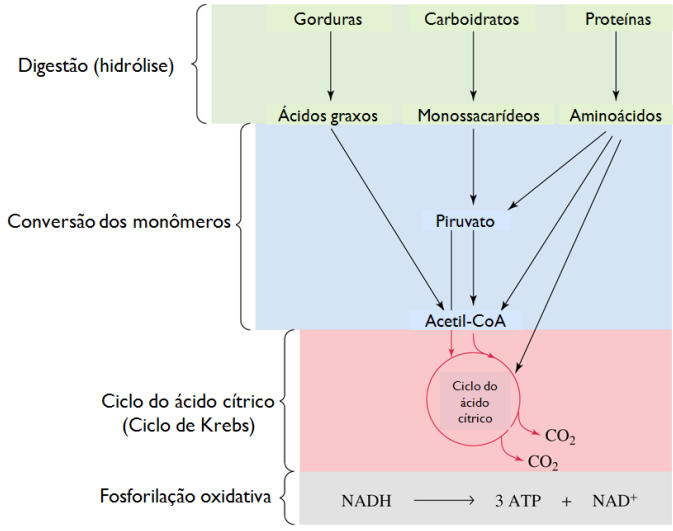


Figura 01 - Resumo do Catabolismo.
Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 449.

CATABOLISMO DE CARBOIDRATOS

Os carboidratos possuem um monômero centralisador que é a glicose. Da glicose os carboidratos podem ser estocados na forma de glicogênio nos animais, ou na forma de amido ou sacarose nas plantas. Quando o corpo necessita de energia é acionada a via glicolítica, onde a glicose é convertida a piruvato. Por fim, partindo da glicose sintetizamos as pentoses necessárias na síntese de ácidos nucleicos, pela via das pentoses (Figura 2). Mais tarde veremos que todos os demais carboidratos devem ser convertidos à glicose ou um dos intermediários da glicólise para que possam ser metabolisados.

Figura 02 - Destinos da glicose.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 527.

GLICÓLISE

A glicólise é o catabolismo da glicose. Nela a molécula de 6 carbonos da glicose é convertida em duas moléculas de 3 carbonos de piruvato, gerando energia na forma de ATP e NADH durante o processo. A glicólise pode ser dividida em duas etapas de 5 reações cada. A primeira etapa é denominada de fase preparatória, e nesta estapa ATP é consumido para ativar a molécula de glicose e converte-la em gliceraldeído-3-fosfato (Figura 3). Na etapa seguinte, denominada de fase de compensação, o gliceraldeído-3-fosfato é convertido em piruvato, e energia é armazenada na forma de ATP e NADH (Figura 4).

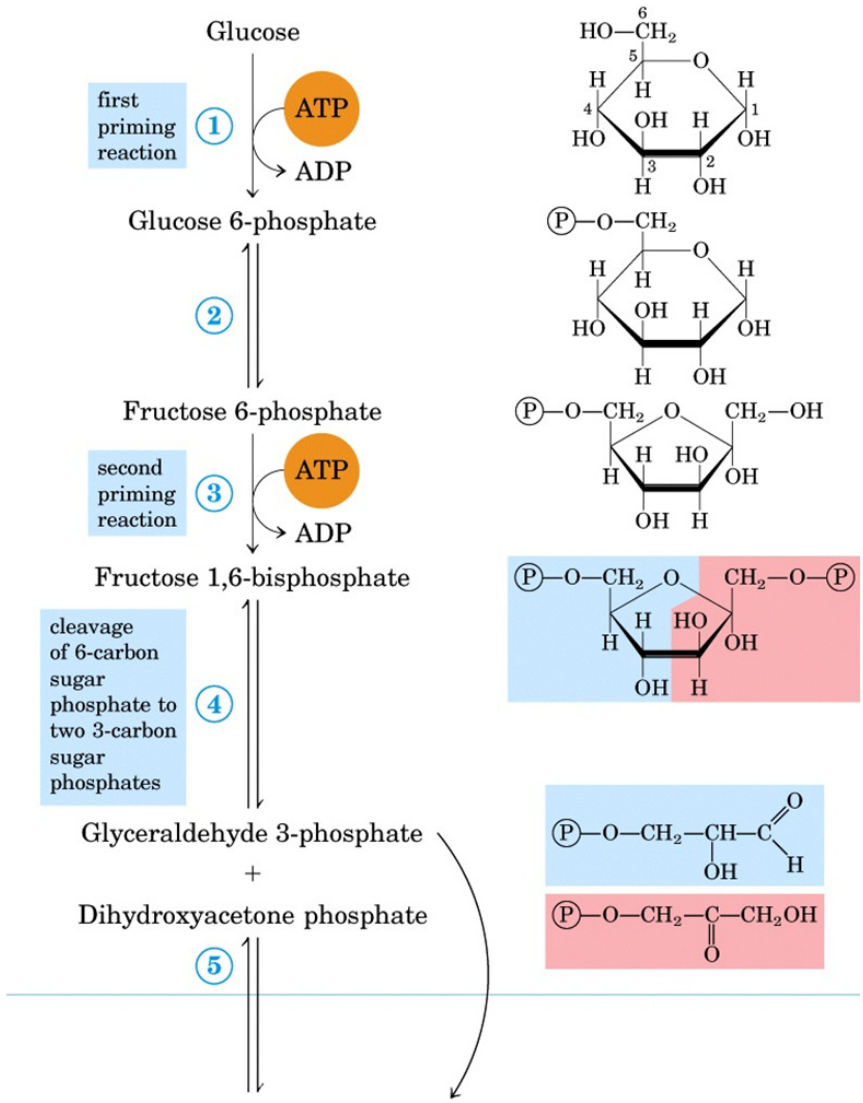


Figura 03 - Fase preparatória da glicólise.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 529.

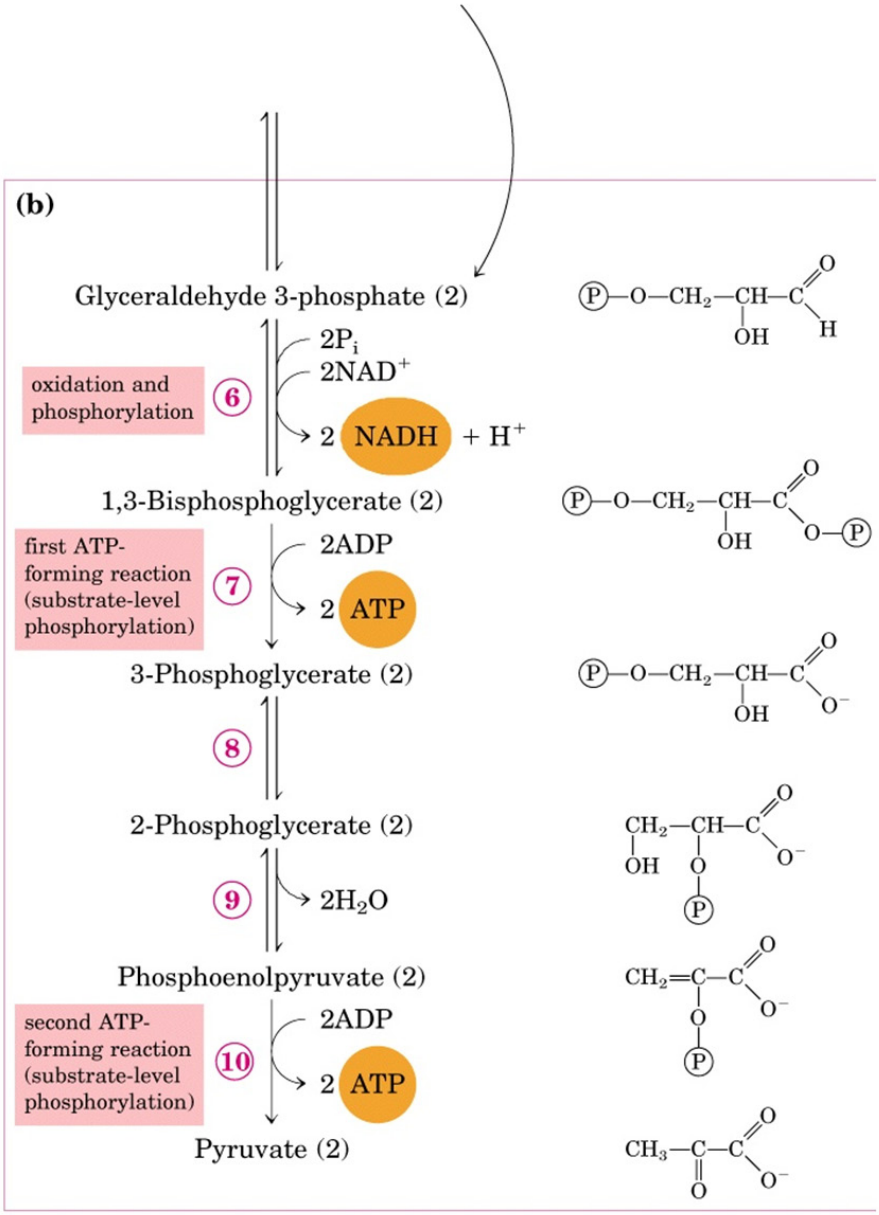


Figura 04 - Fase compensação da glicólise.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 529.

A glicólise inicia com a fosforilação da glicose. Nesta etapa a enzima hexoquinase utiliza uma molécula de ATP para converter a glicose em glicose-6-fosfato (Figura 5). O mecanismo envolve um ataque nucleofílico da hidroxila do álcool primário na posição C-6 ao fósforo-γ do ATP. O ADP é o grupo abandonador. Embora essa reação seja energeticamente

favorável, com ΔG° = - 16,7 kJ/mol, ela não ocorreria sem o auxílio da enzima e do Mg^{2+}, pois as cargas negativas dos grupos fosfato impediriam a aproximação do nucleófilo na substituição nucleofílica (Figura 6). Nota que todos os mecanismos envolvendo o ATO serão similares, não havendo a necessidade deles serem mostrados novamente.

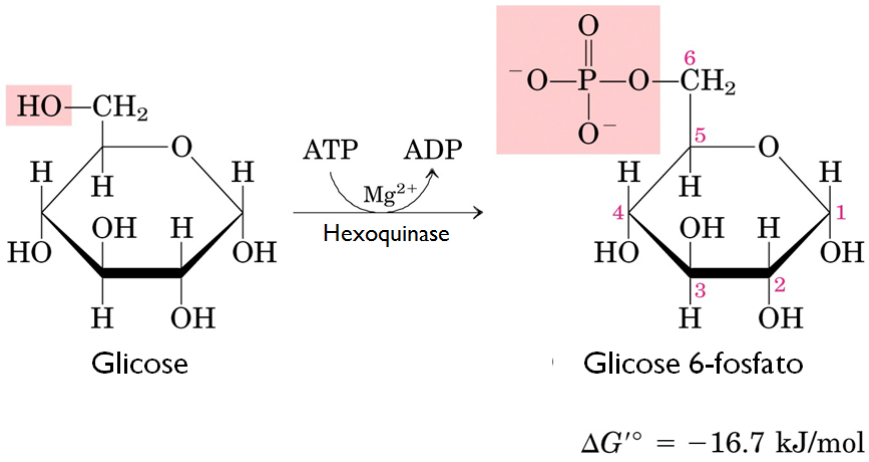


Figura 05 - Fosforilação da glicose.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 531.

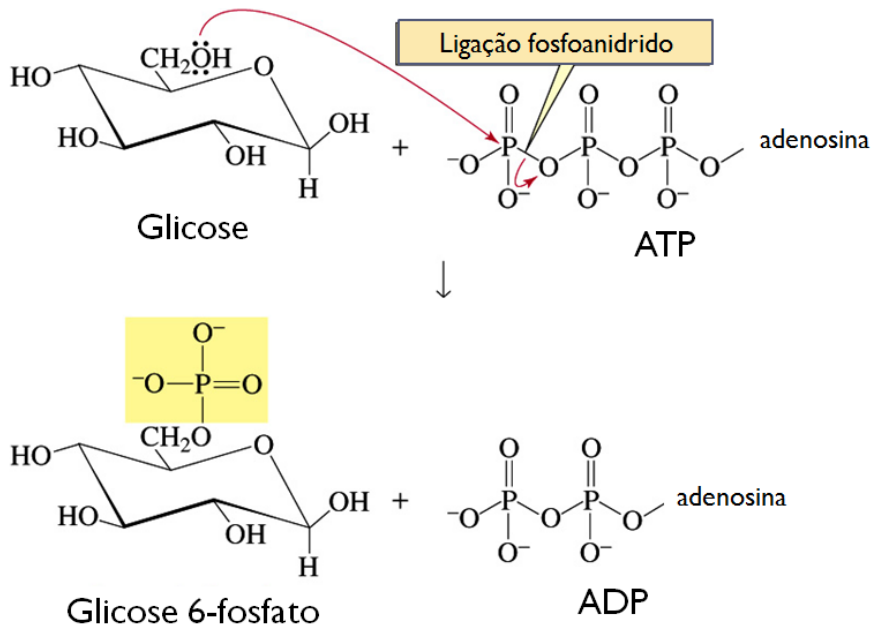


Figura 06 - Mecanismo da fosforilação da glicose.
Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 27, pg. 524.

Na segunda reação da glicólise, a enzima fosfo-hexose-isomerase, através de quatro reações sucessivas de catálise enzimática básica geral e ácida geral, promove a conversão de glicose-6-fosfato em frutose-6-fosfato (Figura 7). A primeira etapa do mecanismo envolve o ataque de um resíduo básico de Glu à hidroxila do carbono anomérico, abrindo a ligação hemiacetal da glicose-6-fosfato. Em seguida outro resíduo básico de Glu remove o H_{α} carbonílico que possui caráter ácido, formando assim o ¬cis-enediol. Um resíduo ácido de Glu doa o H ácido ao enediol, isomerizando a glicose-6-fosfato para frutose-6-fosfato, e por fim ocorre o fechamento do anel numa ligação hemicetal (Figura 8).

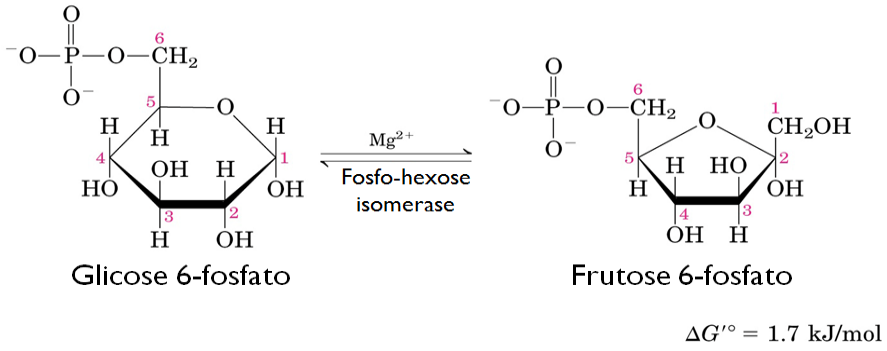


Figura 07 - Isomerização da glicose-6-fosfato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 532.

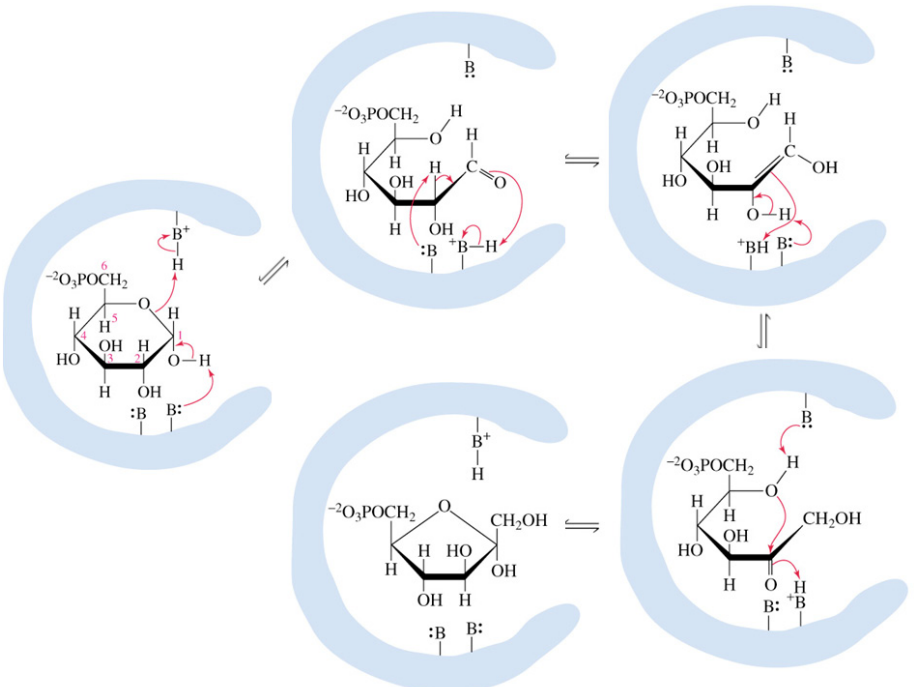


Figura 08 - Mecanismo da isomerização da glicose-6-fosfato.
Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 27, pg. 439.

Na terceira reação da glicólise, a enzima fosfofrutoquinase catalisa a transferência de um fosfato do ATP para a hidroxila do C-1 da frutose-6-fosfato, formando a frutose-1,6-bifosfato (Figura 9). O mecanismo é análogo ao da Figura 6.

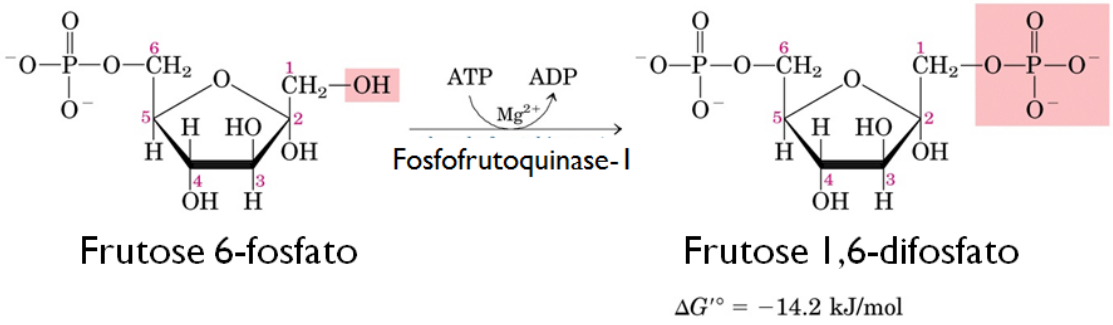


Figura 09 - Fosforilação da frutose-6-fosfato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 532.

Na quarta reação da glicólise, a enzima aldolase catalise a reversão de uma condensação aldólica, convertendo a frutose-1,6-bifosfato em gliceraldeído-3-fosfato e diidroxiacetona-fosfato (Figura 10). O mecanismo envolve o ataque nucleofílico de um resíduo de Lys à carbonila cetônica da frutose-1,6-difosfato, formando uma base de Schiff protonada na enzima. O deslocamento eletrônico facilita a etapa seguinte que envolve a captura do hidrogênio da hidroxila do C-4, levando à clivagem da ligação C3-C4 revertendo a condensação aldólica e liberando o primeiro produto, o gliceraldeído-3-fosfato. O enol da imina então tautomeriza formando nova base de Schiff protonada, que hidrolisa restaurando a enzima e liberando a diidroxiacetona-fosfato (Figura 11).

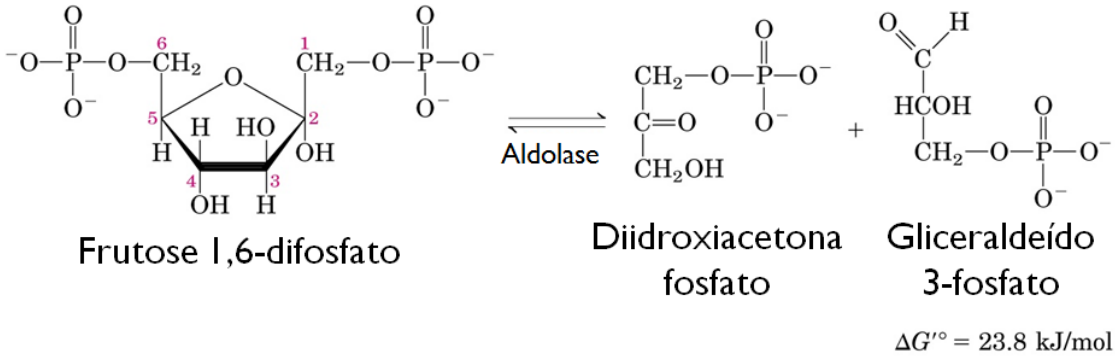


Figura 10 - Quebra da frutose-1,6-bifosfato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 533.

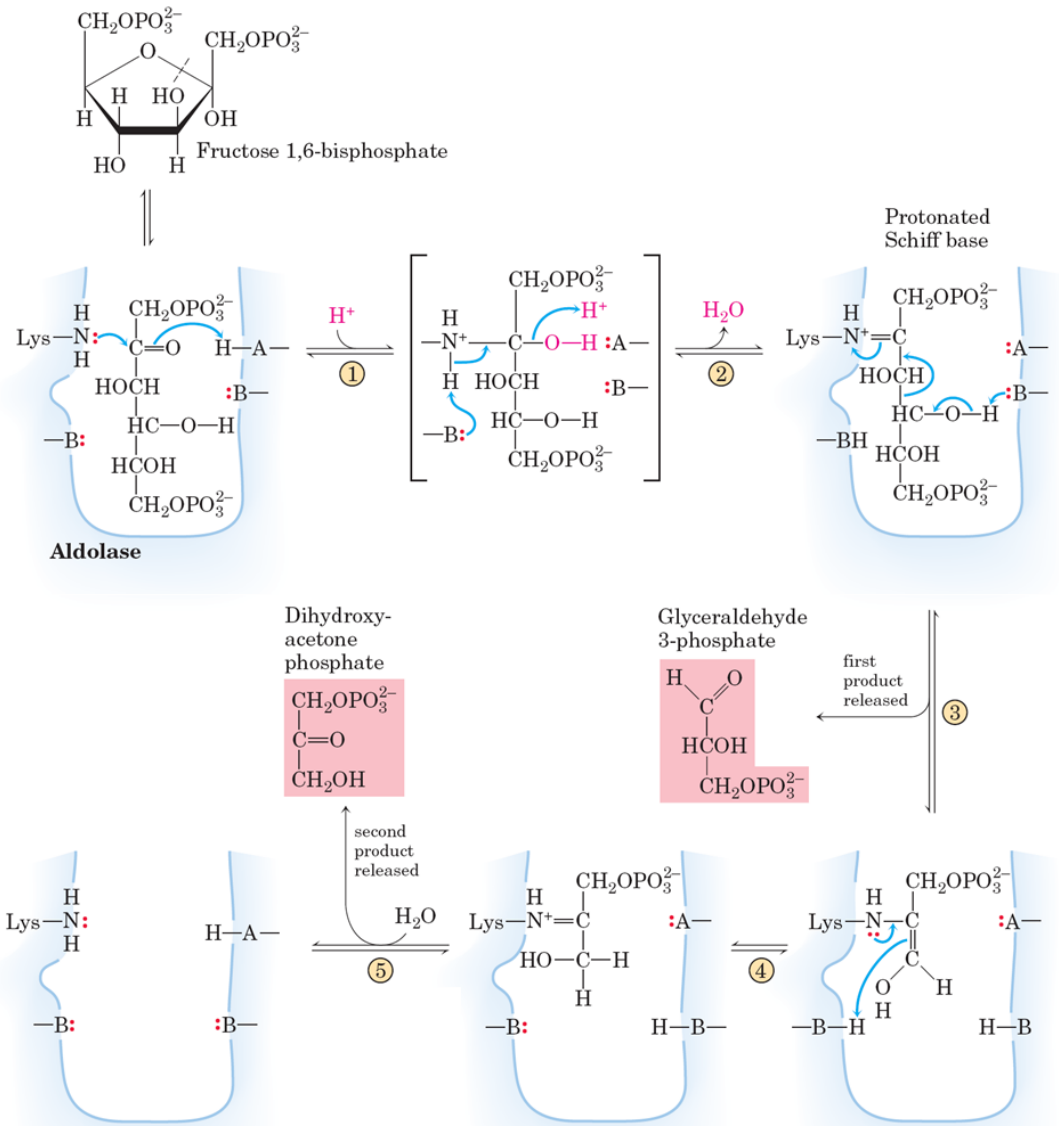


Figura 11 - Mecanismo da quebra da frutose-1,6-bifosfato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 534.

Na quinta reação da glicólise, e última da fase preparatória, a diidroxiacetona-fosfato é isomerizada à gliceraldeído-3-fosfato (Figura 12), num mecanismo análogo ao da isomerização da glicose-6-fosfato à frutose-6-fosfato (Figura 8). A diferença é o número menor de etapas pois a estrutura já se encontra aberta, não havendo a necessidade de quebra da ligação hemiacetal e nem da formação da ligação hemicetal.

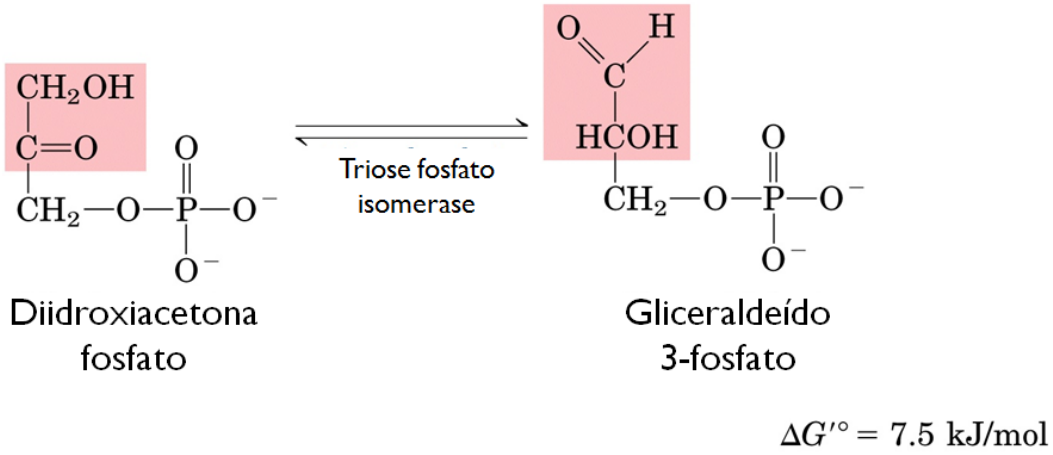


Figura 12 - Isomerização da diidroxiacetona.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 535.

ATIVIDADES

Proponha o mecanismo da isomerização da diidroxiacetona-fosfato em gliceraldeído-3-fosfato:

COMENTÁRIO SOBRE AS ATIVIDADES

O resíduo básico de aminoácido no sítio ativo da enzima captura o hidrogênio α-carbonílico em C-1 formando o enediol. O enediol captura então o hidrogênio ácido de volta, só que na posição C-2 isomerizando assim de cetona para aldeído.

Na sexta reação da glicólise entramos na fase compensação. Até o momento gastamos duas moléculas de ATP para converter a glicose em duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato. Agora chegou a hora de vermos nosso investimento dar retorno. A enzima gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase utiliza o NAD^+ para oxidar o gliceraldeído-3-fosfato e incorporar em sua molécula um fosfato inorgânico, gerando o 1,3-bifosfoglicerato (Figura 13). Inicialmente o grupo aldeído sofre um ataque nucleofílico do grupo tiol (-SH) de um resíduo de Cys, formando um *tio*-hemiacetal e se ligando a enzima. Em seguida o NAD^+ captura o hidrogênio do C-1, enquanto um resíduo básico captura o hidrogênio da hidroxila, convertendo o *tio*-hemiacetal em *tio*-éster e liberando uma molécula de NADH. A carbonila

então sofre ataque nucleofílico do fosfato inorgânico, numa substituição acílica nucleofílica, gerando o 1,3-bifosfoglicerato e regenerando a enzima (Figura 14).

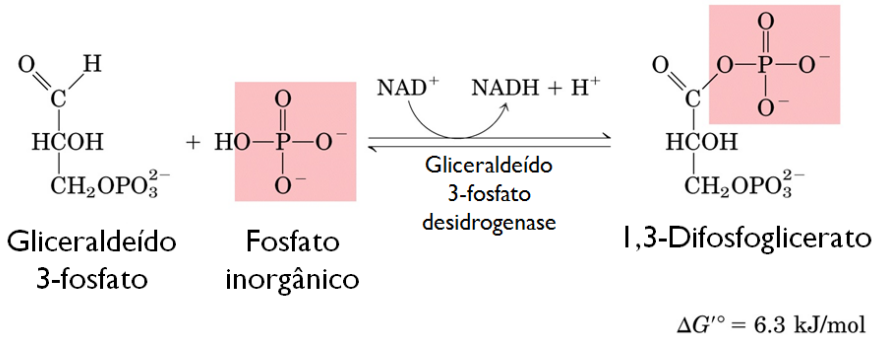


Figura 13 - Oxidação do gliceraldeído-3-fosfato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 535.

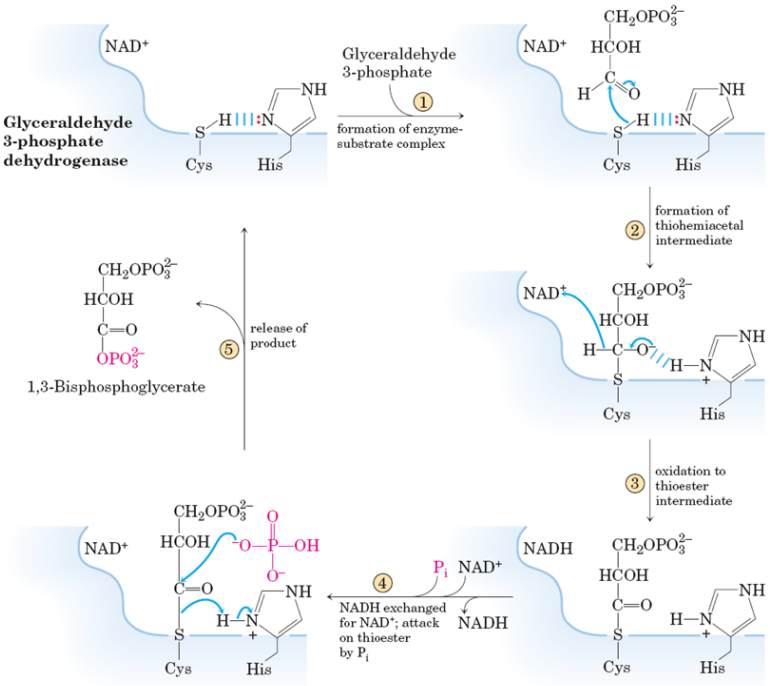


Figura 14 - Mecanismo da oxidação do gliceraldeído-3-fosfato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 536.

Na sétima etapa da glicólise, o grupo fosforil do 1,3-bifosfoglicerato é transferido para uma molécula de ADP pela enzima fosfoglicerato-quinase, formando ATP e 3-fosfoglicerato (Figura 15). O mecanismo é análogo em todas as fosforilações, mas dessa vez o sentido energeticamente favorável é a transferência do fosfato para o ADP.

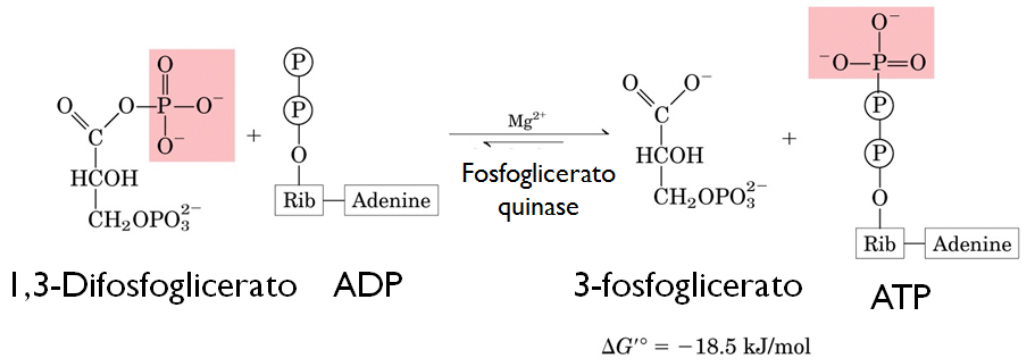


Figura 15 - Transferência do grupo fosfato do 1,3-bifosfoglicerato para o ADP.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 536.

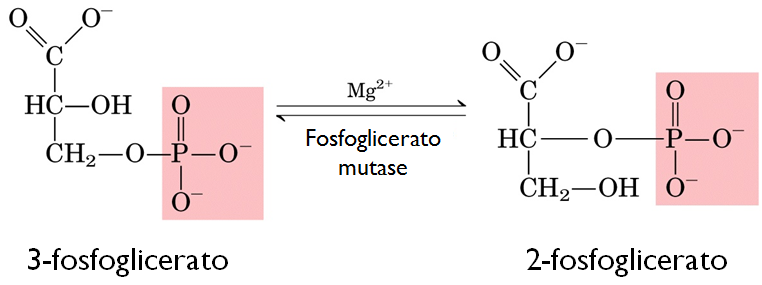
ATIVIDADES

Proponha o mecanismo da conversão do 1,3-bifosfoglicerato em 3-fosfoglicerato:

COMENTÁRIO SOBRE AS ATIVIDADES

Como a ligação fosfo-éster é muito energética, a reação é favorável para a transferência do fosfato para o ADP. A enzima estabiliza as cargas negativas do grupo fosfato, juntamente com seu cofator Mg^{2+}. O nucleófilo será um oxigênio do grupo difosfato do ADP, enquanto que o grupo abandonador será o 3-fosfoglicerato.

Na oitava etapa da glicólise a enzima fosfoglicerato-mutase catalisa a isomerização do 3-fosfoglicerato em 2-fosfoglicerato (Figura 16). Inicialmente o grupo fosforil é transferido da His para a hidroxila em C-2 do 3-fosfoglicerato, formando assim o 2,3-bifosfoglicerato. O grupo fosforil é então transferido do C-3 para o mesmo resíduo de His produzindo o 2-fosfoglicerato e regenerando a enzima. O Mg^{2+} exerce papel fundamental nesta reação, neutralizando as cargas negativas dos fosfatos (Figura 17).



$\Delta G'^{\circ} = 4.4$ kJ/mol

Figura 16 - Isomerização do 3-fosfoglicerato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 537.

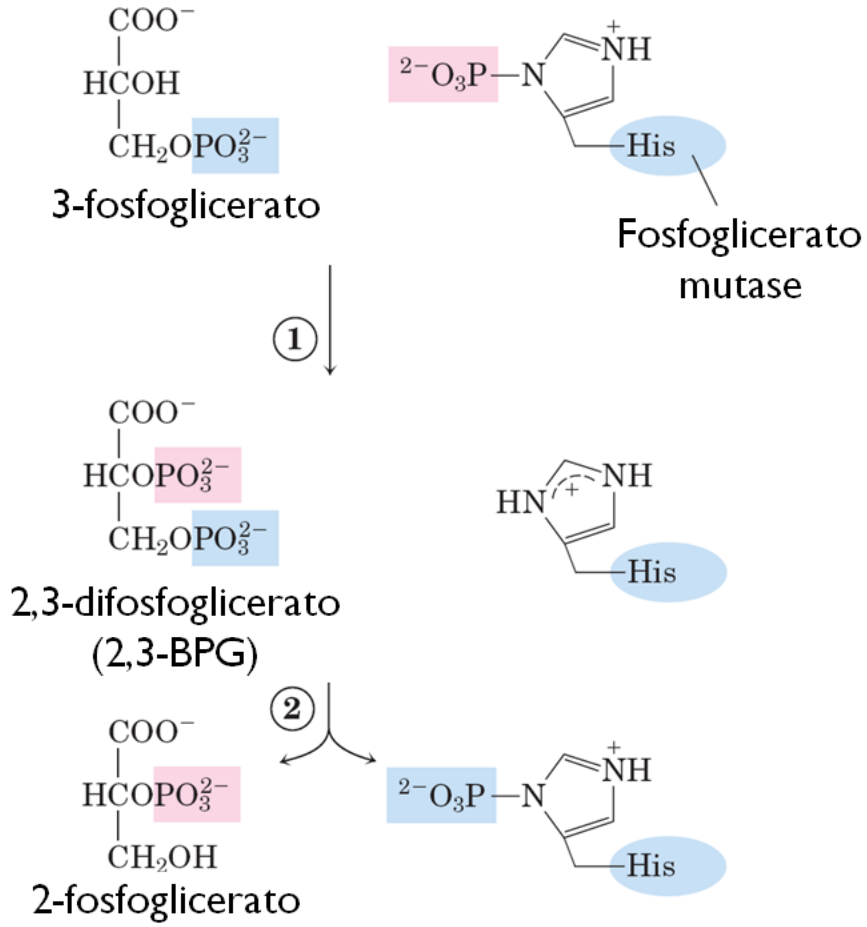
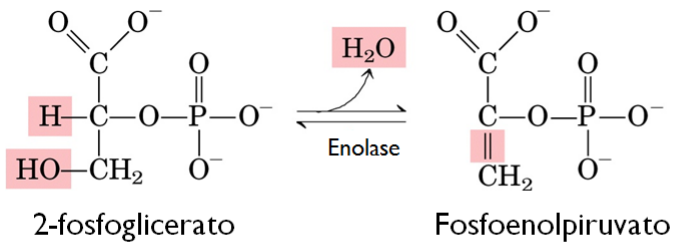


Figura 17 - Mecanismo da isomerização do 3-fosfoglicerato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 537.

Na nona etapa da glicólise a enzima enolase desidrata o 2-fosfoglicerato, formando o fosfoenolpiruvato (Figura 18). Um resíduo de Lys captura o H ligado ao C-2, sendo que o enol é estabilizado por dois íons Mg^{2+}. Em seguida o Glu facilita a saída da água por uma catálise ácida, formando o fosfoenolpiruvato (Figura 19).



$\Delta G'° = 7.5$ kJ/mol

Figura 18 - Desidratação do 2-fosfoglicerato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 538.

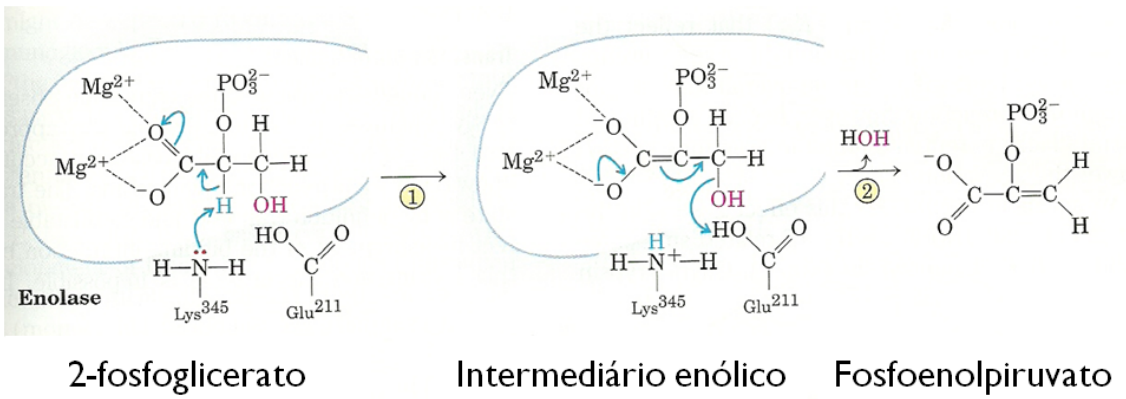
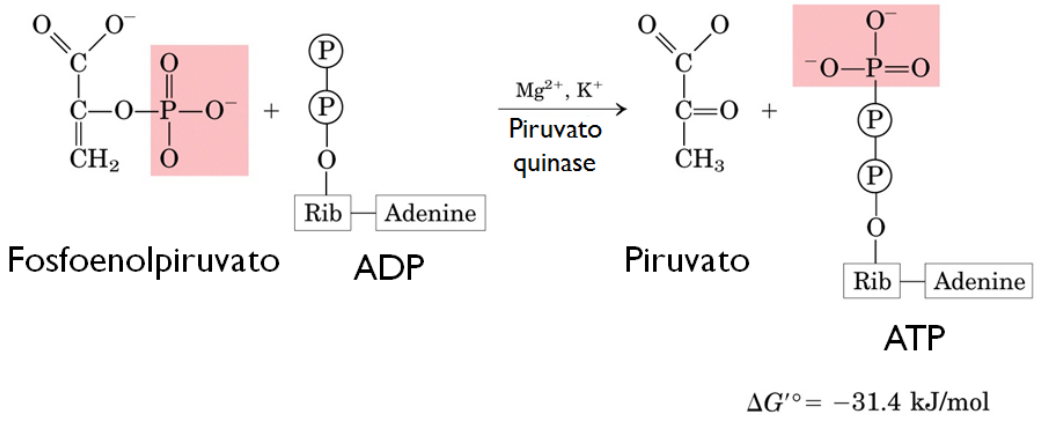


Figura 19 - Mecanismo da desidratação do 2-fosfoglicerato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 213.

Na décima e última etapa da glicólise o fosfoenolpiruvato transfere seu fosfato para o ADP, gerando o enol do piruvato que tautomeriza para piruvato, e uma molécula de ATP (Figura 20).



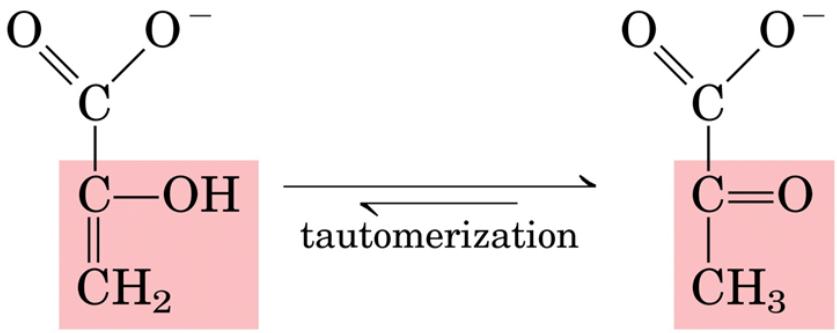


Figura 20 - Transferência do fosfato do fosfoenolpiruvato para o ADP.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 538.

Balanço final da Glicólise:

Glicose + 2ATP + 2NAD^+ + 4ADP + 2Pi ® 2Piruvato + 2ADP + 2NADH + 2H^+ + 4ATP + 2H_2O

Balanço já simplificando:

Glicose + 2NAD^+ + 2ADP + 2Pi ® 2Piruvato + 2NADH + 2H^+ + 2ATP + 2H_2O

Como podemos notar, há um ganho energético na glicólise de 2ATP. Além disso, os elétrons conservados na forma de NADH serão utilizados na fosforilação oxidativa para a converção de ADP em ATP.

ENTRADA DE OUTROS CARBOIDRATOS NA GLICÓLISE

A via glicolítica centraliza o metabolismo de carboidratos, já que a glicose é de longe o carboidrato mais abundante. Os outros carboidratos então precisam se moldar para se encaixar. Vamos estudar agora como os monossacarídeos D-frutose, D-galactose, D-manose, os dissacarídeos trealose, lactose e sacarose, e os polissacarídeos amido e glicogênio se inserem na via glicolítica (Figura 21).

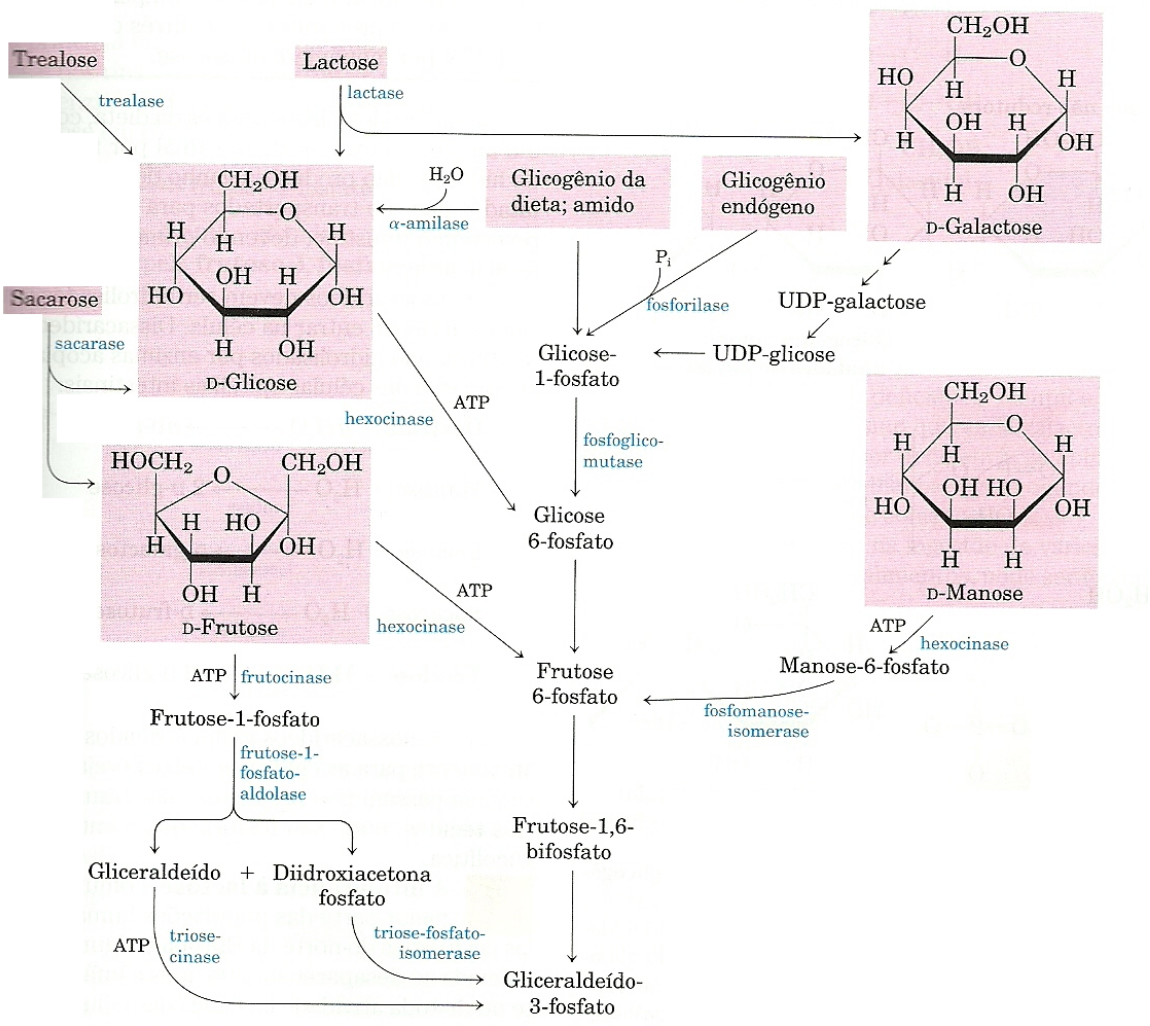


Figura 21 - Inserção de outros carboidratos na via glicolítica.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 543.

Os polissacarídeos que ingerimos, sejam eles amido ou glicogênio, são hidrolisados à glicose na boca e no estômago, pela enzima α-amilase presente na saliva ou secretada pelo pâncreas, quebrando as ligações α1→4. As ligações α1→6 das ramificações são quebradas no intestino, sendo absorvida apenas a glicose. Entretanto, os animais armazenam glicose na forma de glicogênio no fígado e musculatura esquelética, enquanto as plantas armazenam amido. Quando necessitamos de glicose, esses polissacarídeos armazenados são quebrados e ao mesmo tempo fosforilados pela enzima fosforilase. Os animais possuem a glicogênio-fosforilase e as plantas a amido-fosforilase. Ambas convertem o polissacarídeo em glicose-1-fosfato com gasto de ATP (Figura 22).

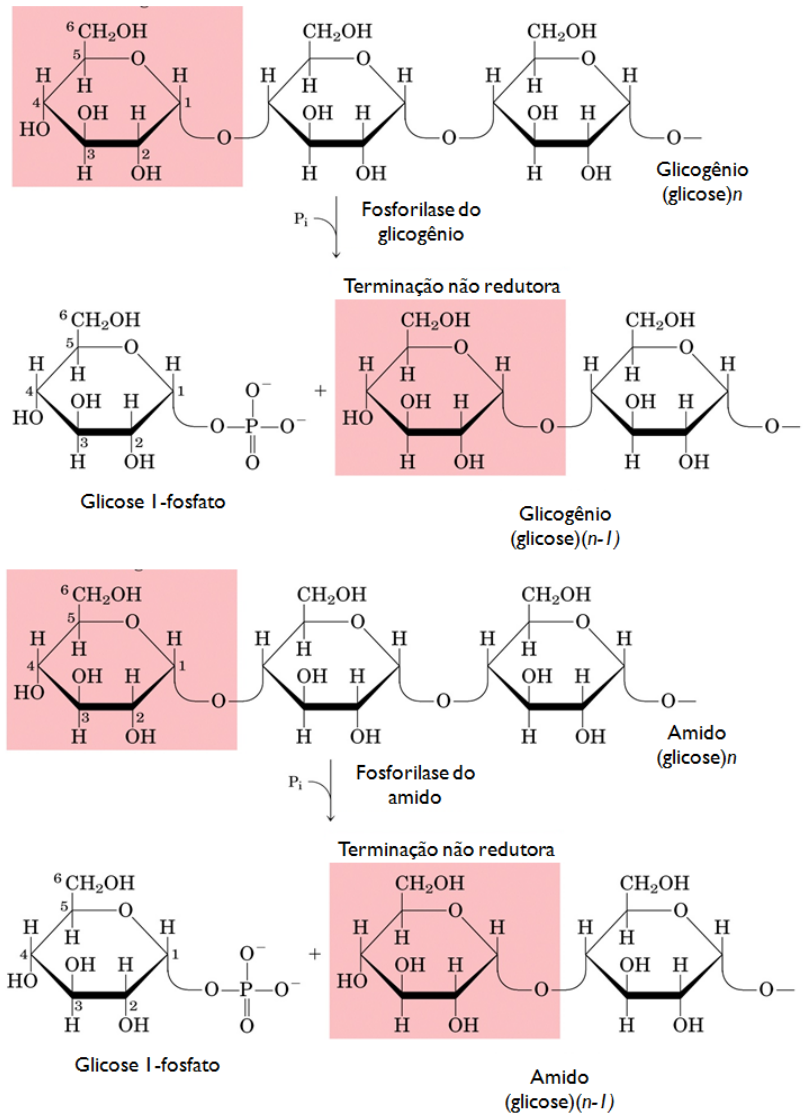


Figura 22 - Reação promovida pela fosforilase.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 544.

A glicose-1-fosfato é então convertida à glicose-6-fosfato pela enzima fosfoglicomutase (Figura 23). O mecanismo da reação é análogo ao mecanismo da fosfoglicerato-mutase (Figura 17).

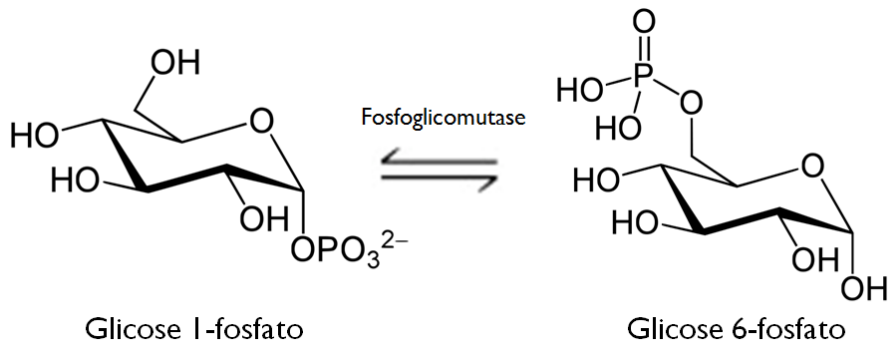


Figura 23 - Isomerização da glicose-1-fosfato.
Fonte: Desenhado pelo autor com o programa ChemWindows.

ATIVIDADES

Proponha o mecanismo para a isomerização da glicose-1-fosfato em glicose-6-fosfato:

COMENTÁRIO SOBRE AS ATIVIDADES

De forma análoga à isomerização do 3-fosfoglicerato, inicialmente um resíduo de His fosforilado transfere seu fosfato para a hidroxila do C-6 da glicose, formando a glicose-1,4-difosfato. Em seguida a mesma His captura o fosfato da hidroxila em C-1, gerando a glicose-6-fosfato.

Os dissacarídeos são quebrados em monossacarídeos durante o processo digestivo. A enzima dextrinase quebra a dextrina no intestino, a enzima maltase quebra a maltose, a sacarase quebra a sacarose, e trealase quebra a trealose e a lactase quebra a lactose. Pessoas com intolerância à lactose não possuem a lactase, acumulando lactose no intestino sem ser absorvida, que serve de alimento para bactérias gerando gases, diarréia e desconforto abdominal. Essas pessoas devem evitar a ingestão de leite e derivados (Figura 24).

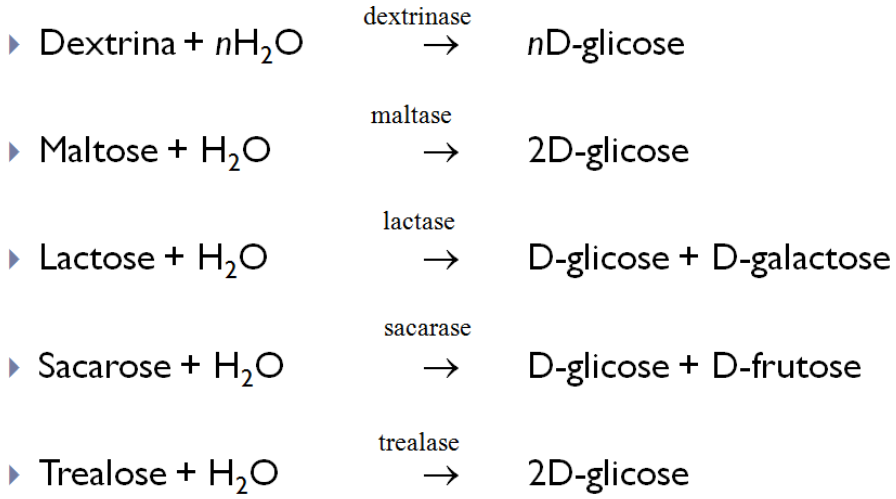


Figura 24 - Quebra dos dissacarídeos.
Fonte: Desenhado pelo autor com o programa ChemWindows.

Após serem hidrolisados em monossacarídeos, estes são absorvidos nas vilosidades da parede intestinal e entram na corrente sangüínea. Ao chegar às células cada monossacarídeo segue um caminho para se encaixar na via glicolítica. A frutose é fosforilada pela enzima frutoquinase, gerando frutose-1-fosfato (Figura 25). A frutose-1-fosfato é então quebrada em duas pela aldolase, numa reação idêntica a quebra da frutose-1,6-bifosfato (Figura 11), gerando diidroxiacetona-fosfato e gliceraldeído. Por fim o gliceraldeído é fosforilado pela enzima triosequinase dando gliceraldeído-3-fosfato (Figura 25). Se encaixando desta forma na via glicolítica.

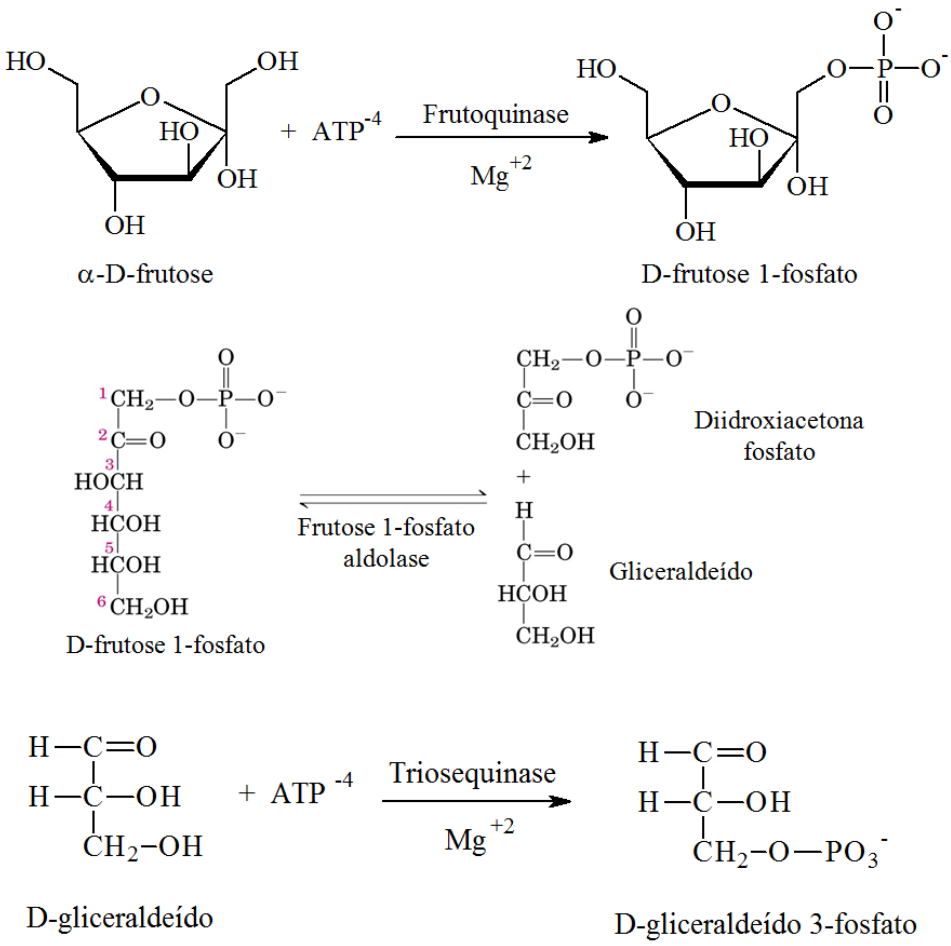


Figura 25 - Entrada da frutose na via glicolítica.
Fonte: Desenhado pelo autor com o programa ChemWindows.
NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 545.

A galactose é fosforilada pela enzima galactoquinase, gerando galactose-1-fosfato. Se liga então na UDP (uridina difosfato) que é transportadora de hexoses formando UDP-galactose. A enzima UDP-glicose-4-isomerase com a ajuda da coenzima NAD^+ oxida o álcool em C-4 à cetona, e logo em seguida utiliza o NADH para reduzir cetona em C-4 novamente à álcool, resultando na inversão de configuração do C-4. A UDP-glicose libera então a glicose-1-fosfato e se liga a outra galactose, continuando o ciclo (Figura 26). A glicose-1-fosfato é isomerizada a glicose-6-fosfato, entrando na via glicolítica (Figura 23).

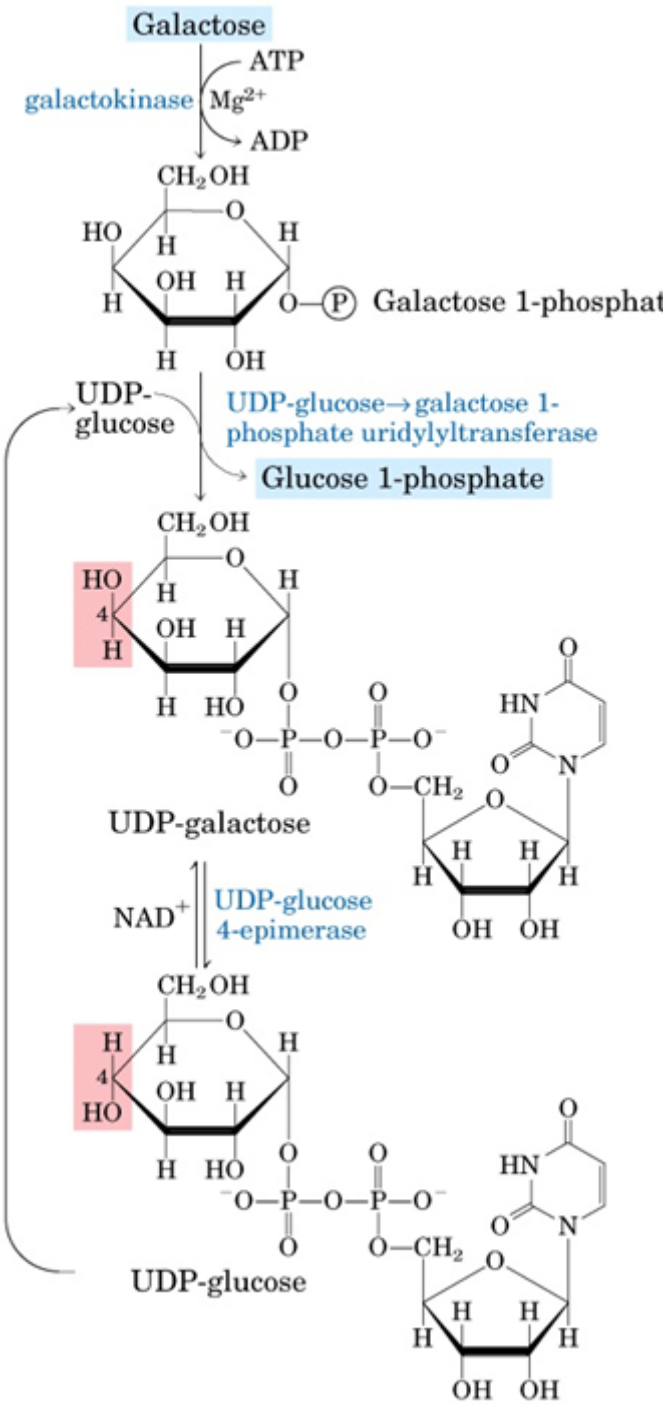


Figura 26 - Entrada da galactose na via glicolítica.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 546.

A manose é fosforilada pela hexoquinase, gerando manose-6-fosfato. A enzima fosfo-mano-isomerase isomeriza a manose-6-fosfato em frutose-6-fosfato (Figura 27), pelo mesmo mecanismo da fosfo-hexose-isomerase (Figura 8).

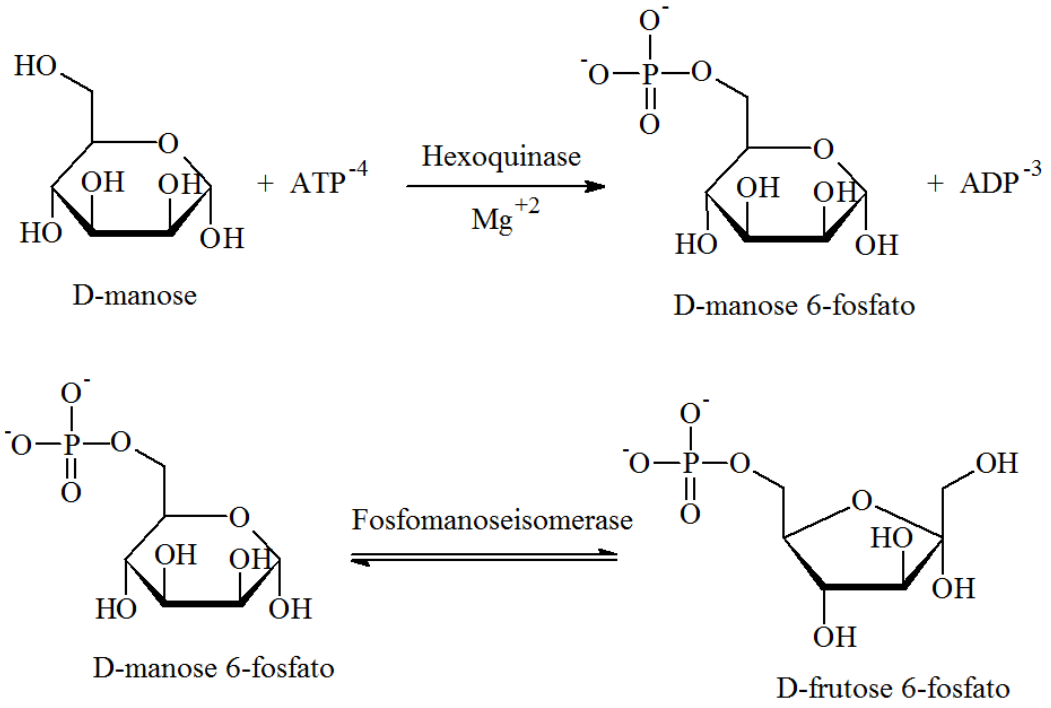


Figura 27 - Entrada da manose na via glicolítica.
Fonte: Desenhado pelo autor com o programa ChemWindows.

DESTINOS DO PIRUVATO

Ao final da via glicolítica, todos os carboidratos são convertidos em piruvato. O piruvato então pode seguir três destinos diferentes (Figura 28). Em condições anaeróbicas alguns microorganismos e as nossas células musculares quando não recebem oxigenação suficiente realizam a fermentação láctica, onde o piruvato é convertido à lactato. Outros microorganismos como as leveduras convertem o piruvato em etanol na fermentação alcoólica. Finalmente, eu condições aeróbicas, o piruvato é convertido a acetil-coenzima-A, que entra no ciclo do ácido cítrico sendo convertida em CO_2 e água.

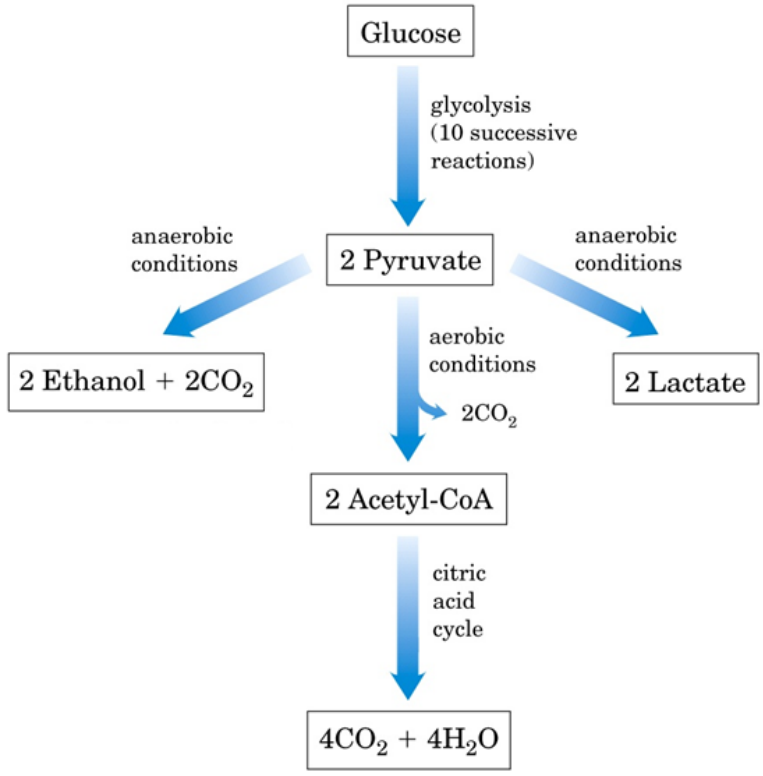


Figura 28 - Destinos do piruvato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 530.

A fermentação láctica a enzima lactato-desidrogenase utiliza o NADH para reduzir o C-2 do piruvado de cetona para álcool, formando o lactato (Figura 29).

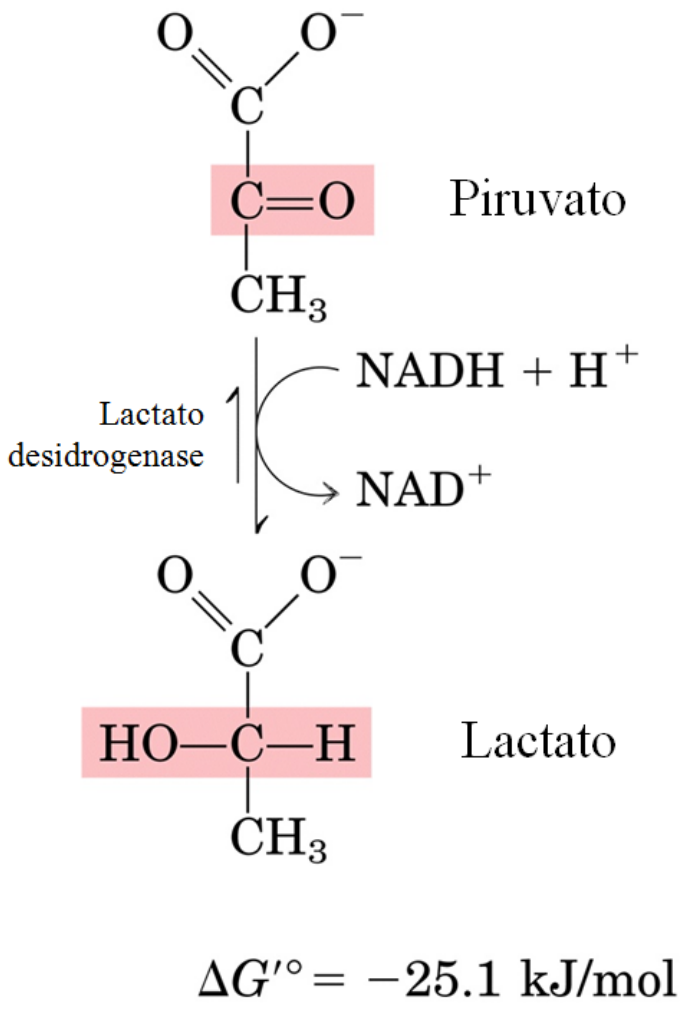


Figura 29 - Fermentação láctica.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 547.

Na fermentação alcoólica a enzima piruvato-descarboxilase utiliza a TPP para transferir o acetato para um hidrogênio ácido, formando acetaldeído e liberando CO_2. Em seguida a enzima álcool-desidrogenase utiliza um NADH para reduzir o grupo aldeído a álcool, formando etanol e NAD^+ (Figura 30). O mecanismo da TPP foi visto no capítulo de coenzimas e vitaminas (Figura 31), assim como o mecanismo do NADH (Figura 32).

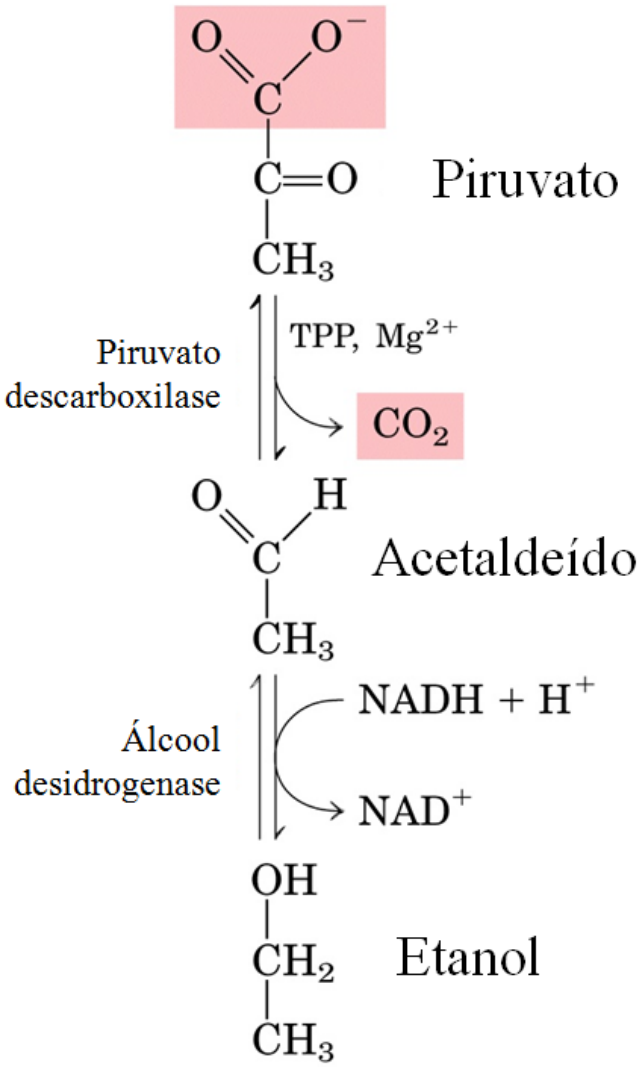


Figura 30 - Fermentação alcoólica.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 547.

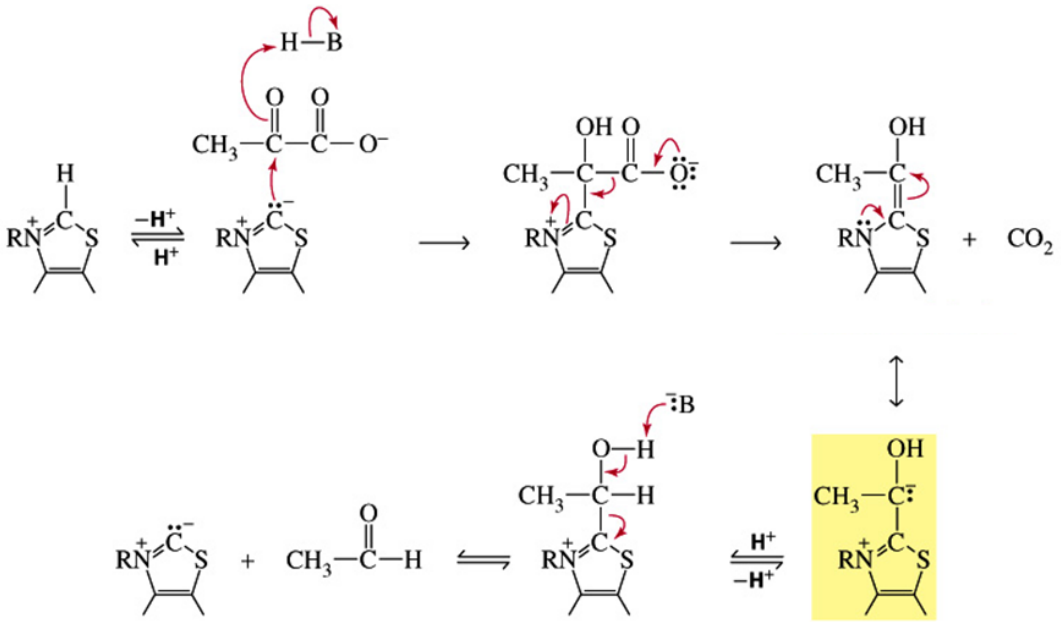


Figura 31 - Mecanismo da piruvato-descarboxilase.
Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 461.

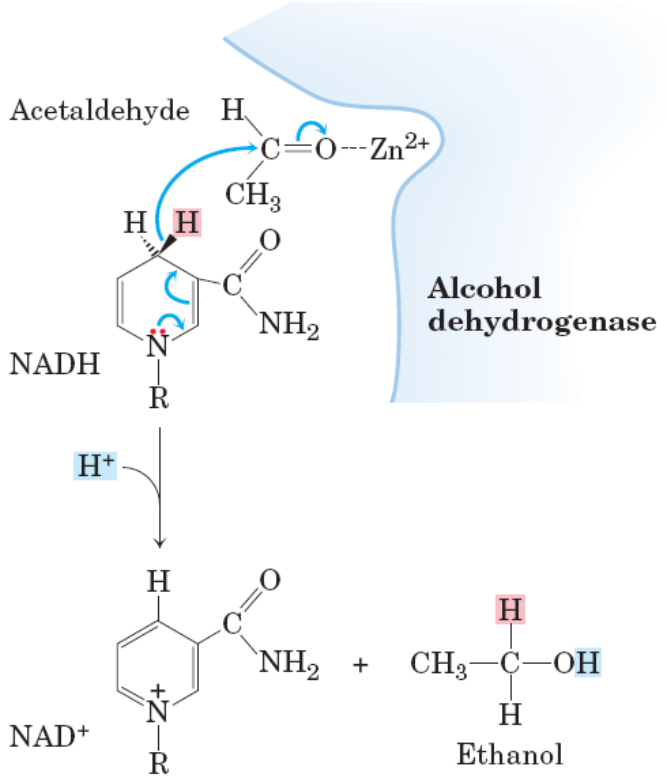


Figura 32 - Mecanismo da álcool-desidrogenase.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 547.

Em condições aeróbicas a enzima piruvato-desidrogenase utiliza CoASH, NAD^+, TPP, FAD e lipoato para converter o piruvato em acetil-CoA (Figura 33). Inicialmente a TPP se liga ao piruvato causando a sua descarboxilação (Figura 34). Em seguida ela transfere o grupo acetato para o lipoato. O lipoato transfere o acetato para a CoASH numa reação de transesterificação, formando a acetil-CoA e liberando diidrolipoato. Por fim o diidrolipoato é regenerado a lipoato pelo FAD, e o $FADH_2$ é regenerado à FAD pelo NAD^+ (Figura 35).

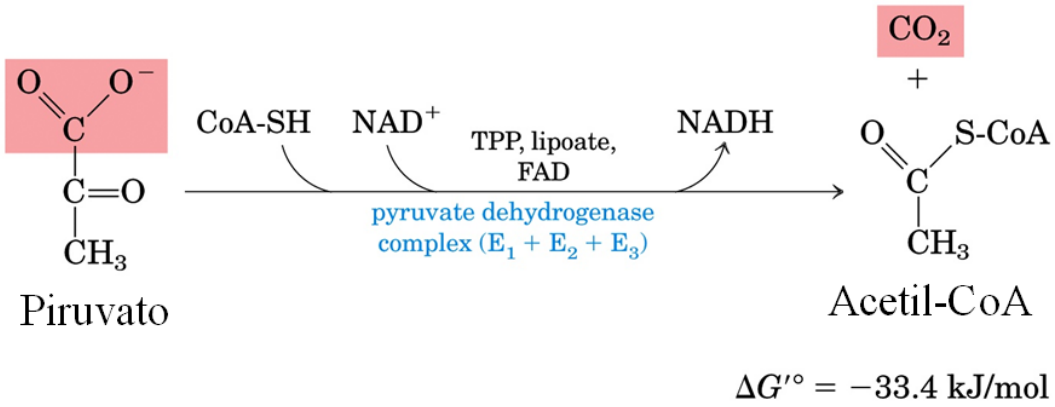


Figura 33 - Conversão do piruvato em acetil-CoA.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 616.

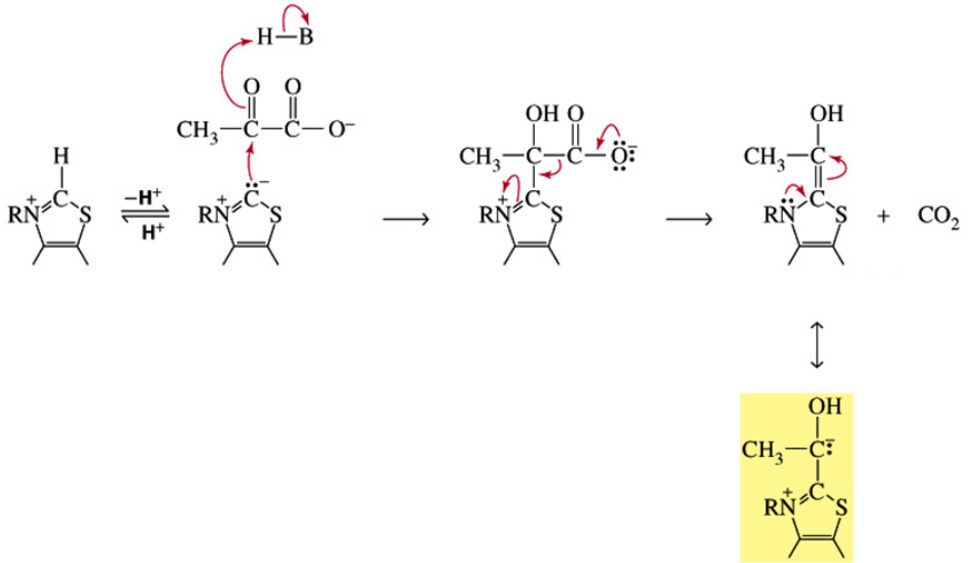


Figura 34 - Mecanismo da TPP.
Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 461 (Modificado).

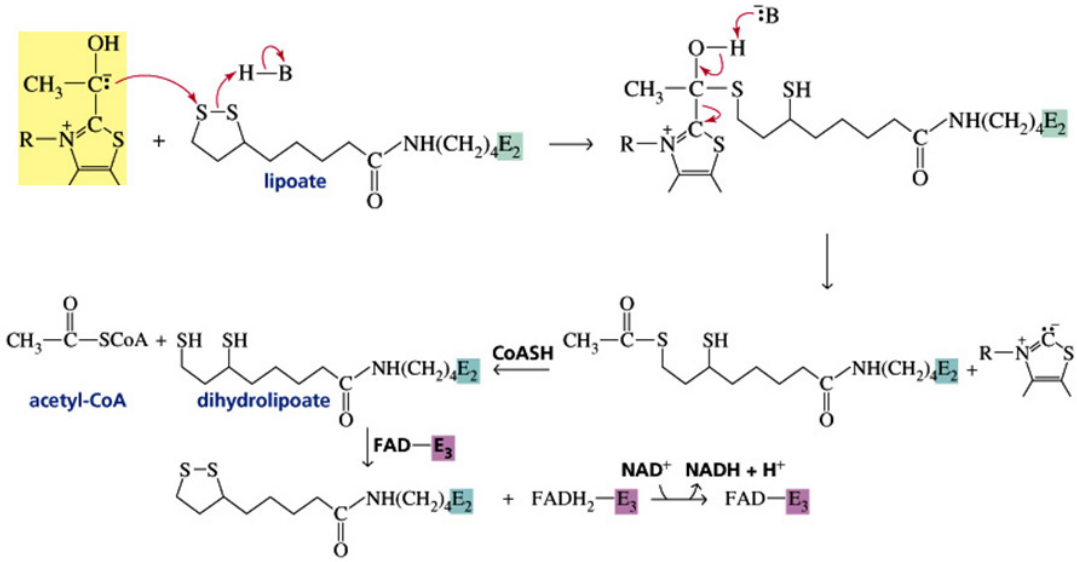


Figura 35 - Mecanismo da piruvato-desidrogenase.
Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 463.

GLICONEOGÊNESE

Alguns tecidos do corpo utilizam apenas glicose como fonte de energia, não sendo capazes de metabolizar aminoácidos ou lipídios. É o caso do cérebro, sistema nervoso, eritrócitos, testículos, medula renal e tecidos embrionários. Para que esses tecidos não fiquem sem energia e parem de funcionar é necessário manter um nível de concentração de glicose na corrente sangüínea. Em geral nosso estoque de glicogênio armazenado no fígado e músculos supre essas necessidades, entretanto, em períodos de jejum prolongado, ou após exercícios físicos extenuantes o estoque de glicogênio se esgota, sendo necessário ao organismo apelar para a síntese da glicose a partir de precursores não oriundos de carboidratos. Isso é alcançado por uma rota do anabolismo de carboidratos denominada de gliconeogênese (Figura 36).

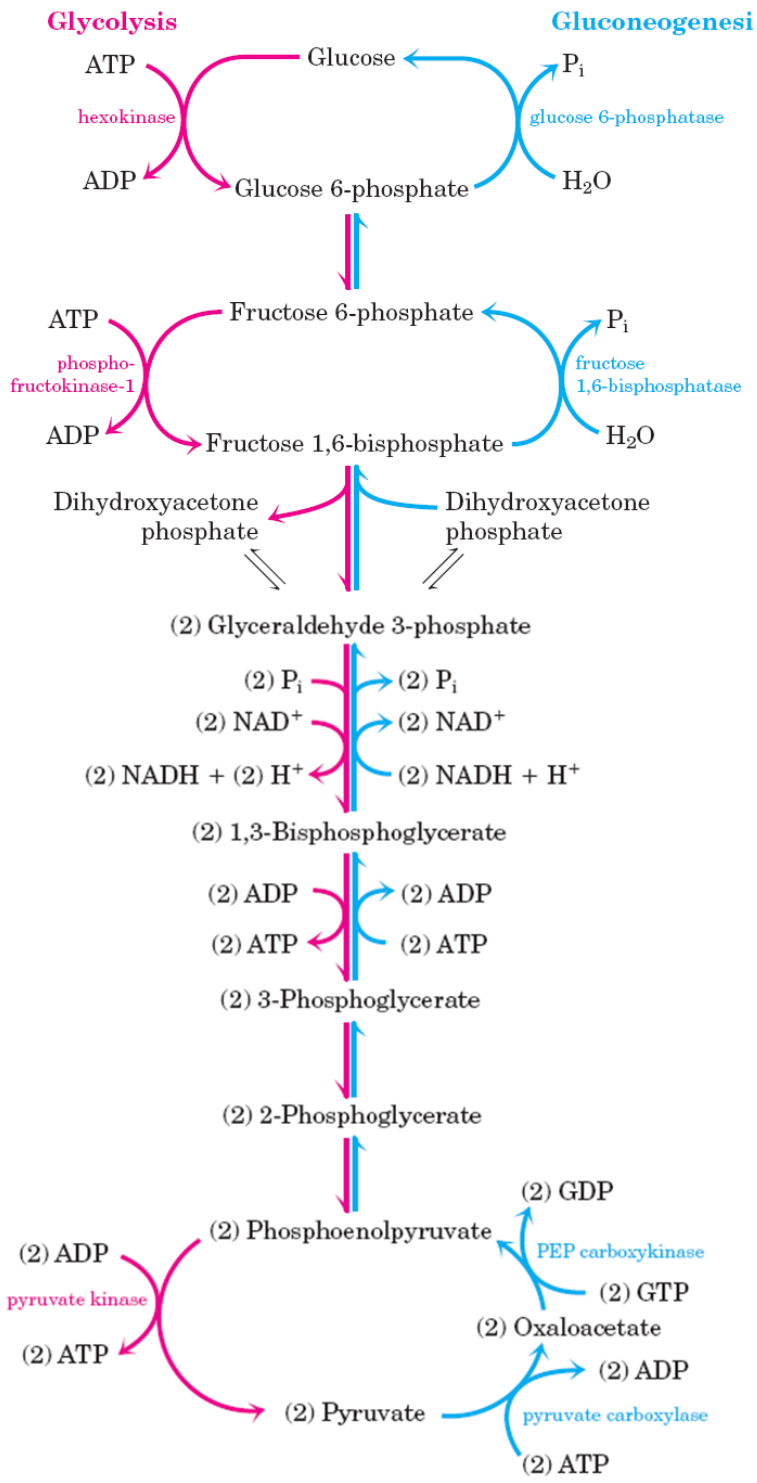


Figura 36 - Gliconeogênese.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 553.

Na gliconeogênese, o piruvato é convertido à glicose, numa reversão das reações da glicólise. Como a maioria das reações de glicólise é reversível isto pode ser feito sem problemas, mas com algumas ressalvas. As etapas que na glicólise gastam ATP na gliconeogênese são revertidas por hidrólise, liberando fosfato inorgânico, mas com perda da energia, são elas a conversão de glicose-6-fosfato para glicose, e a conversão de frutose-1,6-bifosfato para frutose-6-fosfato. A conversão do 1,3-bifosfoglicerato para gliceraldeído-3-fosfato, além de liberar o fosfato sem conservar energia, ainda gasta NADH que é convertido em NAD^+.

Por último, não é possível converter o piruvato diretamente em fosfoenolpiruvato. Para fazer esta reação são necessárias duas etapas com gasto de energia. Na primeira a enzima piruvato-carboxilase utiliza a biotina e ATP para adicionar bicarbonato ao piruvato, formando oxaloacetato. Este mecanismo já foi estudado em coenzimas (Figura 37). Em seguida a perda do CO_2 do oxaloacetato fornece energia suficiente para que este capture um grupo fosfato do GTP, formando GDP e fosfoenolpiruvato (Figura 38).

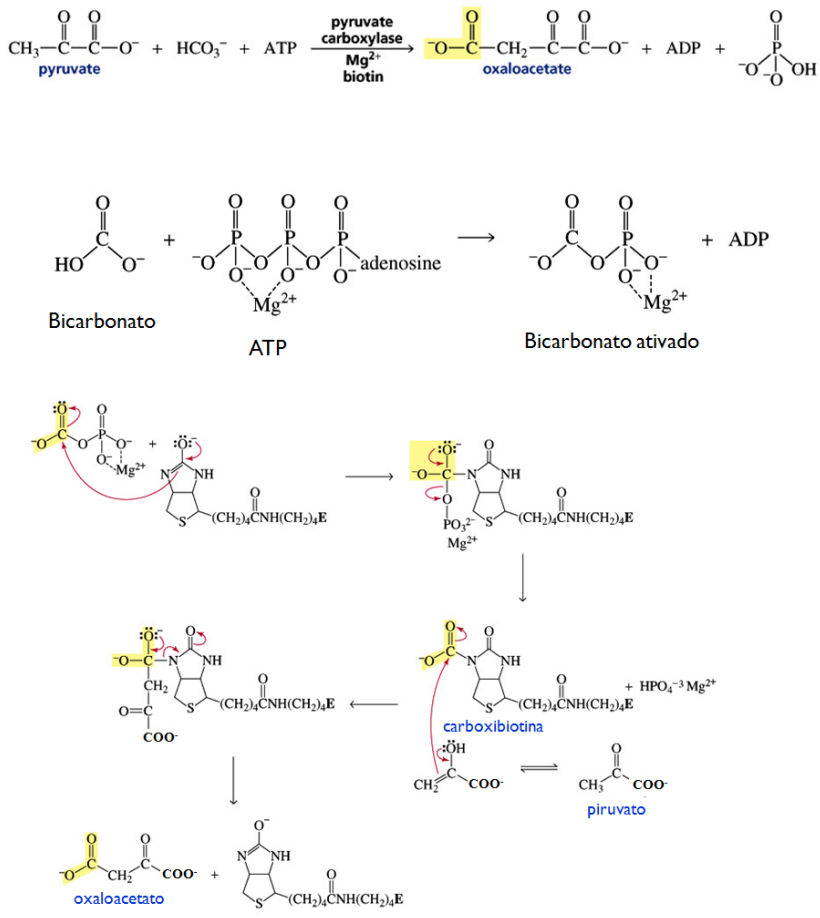


Figura 37 - Mecanismo da piruvato-carboxilase.
Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 466 (Modificado).

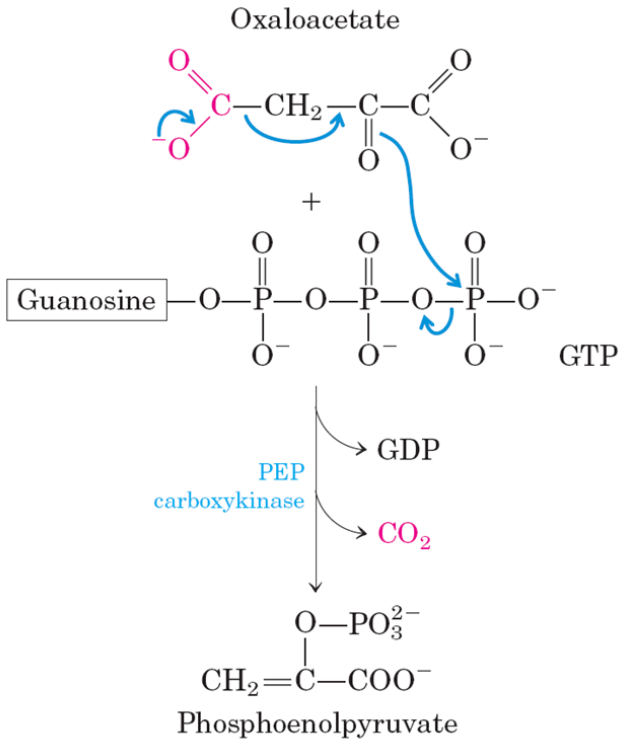


Figura 38 - Mecanismo da PEP-carboxiquinase.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 554.

Como podemos notar, a gliconeogênese consome muita energia. Na glicólise uma molécula de glicose produz 2ATP e 2NADH. Na gliconeogênese, para produzir uma molécula de glicose são gastos 6ATP e 2NADH. Por esse motivo o organismo só recorre à gliconeogênese em situações de necessidade.

VIA DAS PENTOSES

O destino principal de glicose, como vimos até o momento é servir de fonte de energia, gerando ATP. Entretanto, alguns tecidos especializados utilizam a glicose-6-fosfato para a produção de pentoses-fosfato, que serão utilizadas na síntese do DNA, RNA, CoASH, ATP, $FADH_2$ e NADH. Essa rota metabólica é denominada via das pentoses (Figura 39).

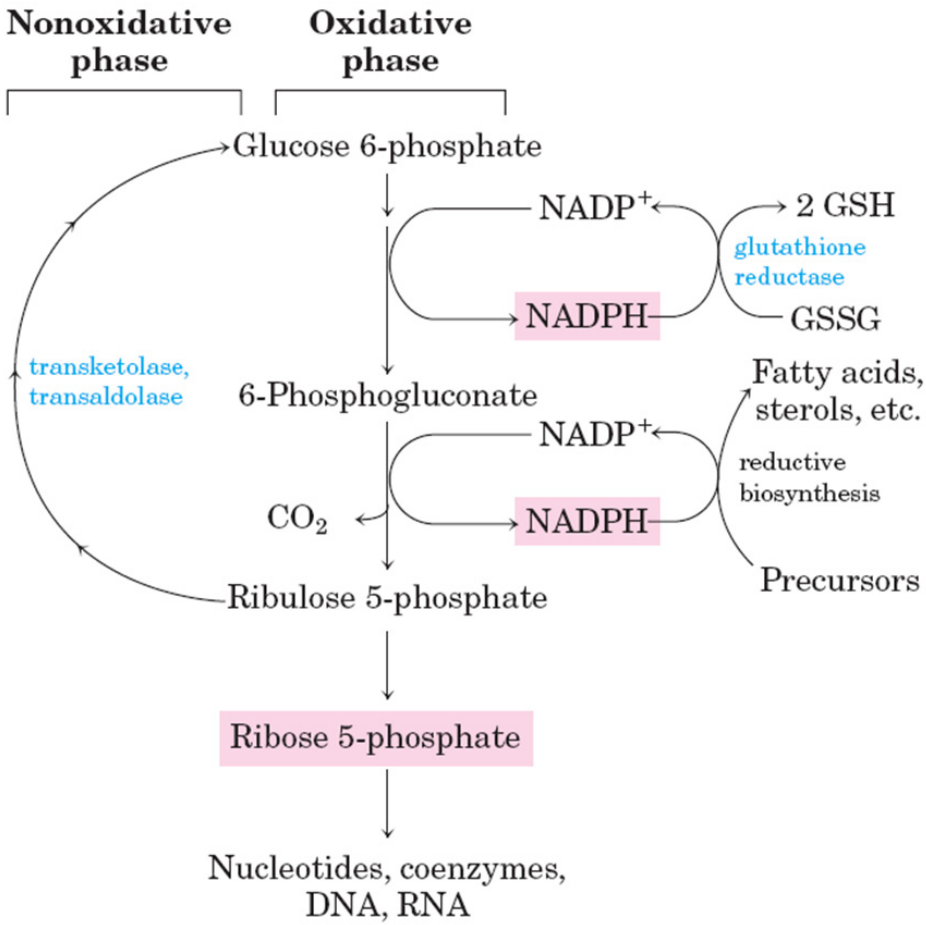


Figura 39 - Via das pentoses.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 558.

A via das pentoses pode ser dividida em duas. Na fase oxidativa a glicose-6-fosfato é oxidada até ser convertida à ribose-5-fosfato, para ser utilizada na biossintese. Na fase não oxidativa a ribose-5-fosfato é reconvertida à glicose-6-fosfato para ser degradada e produzir energia.

Na primeira etapa da fase oxidativa a enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase utiliza do $NADP^+$ para oxidar a hidroxila do hemiacetal da glicose-6-fosfato à carbonila, formando assim uma lactona, a 6-fosfoglicono-δ-lactona. A enzima lactonase então catalisa a hidrólise da ligação éster da lactona, formando o 6-fosfogliconato. A enzima 6-fosfogliconato-desidrogenase utiliza outro $NADP^+$ para oxidar a hidroxila em C-3 à cetona, o que favorece a descarboxilação do β-ceto-ácido, formando a ribulose-5-fosfato. Para finalizar, a enzima fosfopentose-isomerase catalisa a isomerização da ribulose-5-fosfato em ribose-5-fosfato, num mecanismo análogo ao da isomerização da glicose-6-fosfato à frutose-6-fosfato (Figura 40).

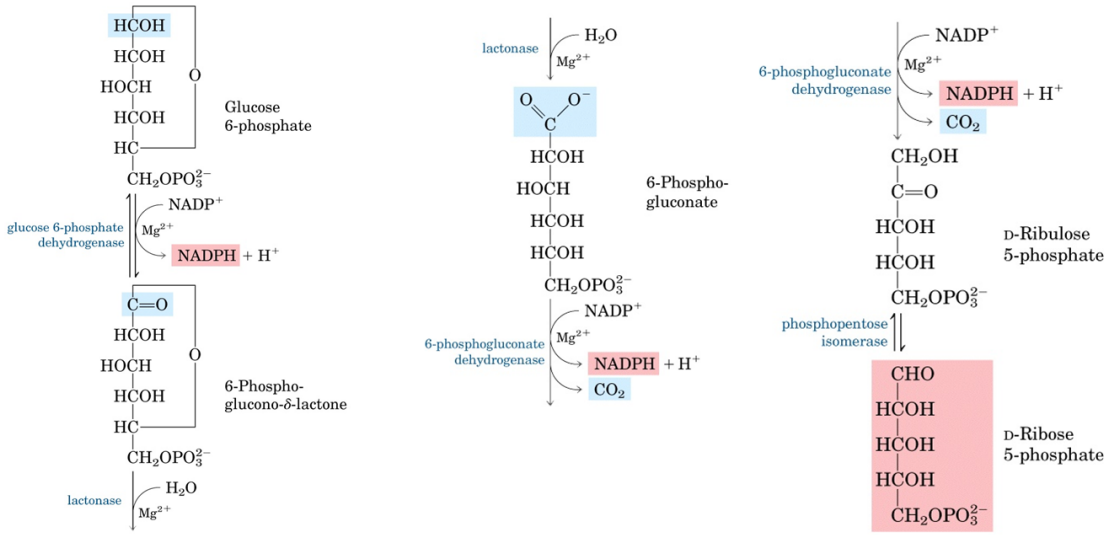


Figura 40 - Fase oxidativa da via das pentoses.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 560.

Na fase não oxidativa da via das pentoses, as pentoses são recicladas à glicose-6-fosfato para que possam ser metabolizadas. O processo inicia com a isomerização ribulose-5-fosfato em xilulose-5-fostato catalisada pela enzima ribulose-5-fosfato-epimerase. Em seguida ocorre uma série rearranjos, onde grupos de 2C são transferidos de uma cetose para uma aldose com o auxílio da TPP e da enzima transcetolase, e grupos de 3C são transferidos de uma cetose para uma aldose com o auxílio da enzima transaldolase (Figura 41). Ambos os mecanismos da TPP e da aldolase já foram discutidos e não serão repetidos.

A transferência pela transcetolase de um grupo de 2C da xilulose-5-fosfato para a ribose-5-fosfato forma o gliceraldeído-3-fosfato e a sedo-eptulose-7-fosfato. A transferência de um grupo de 3C pela transaldolase da sedoeptulose-7-fosfato para o gliceraldeído-3-fosfato forma eritrose-4-fosfato e frutose-6-fosfato. Por fim a transferência de uma grupo de 2C pela transcetolase da xilulose-5-fosfato para a eritrose-4-fosfato forma o gliceraldeído-3-fosfato e a frutose-6-fosfato. Todos os produtos entram na via glicolítica (Figura 42).

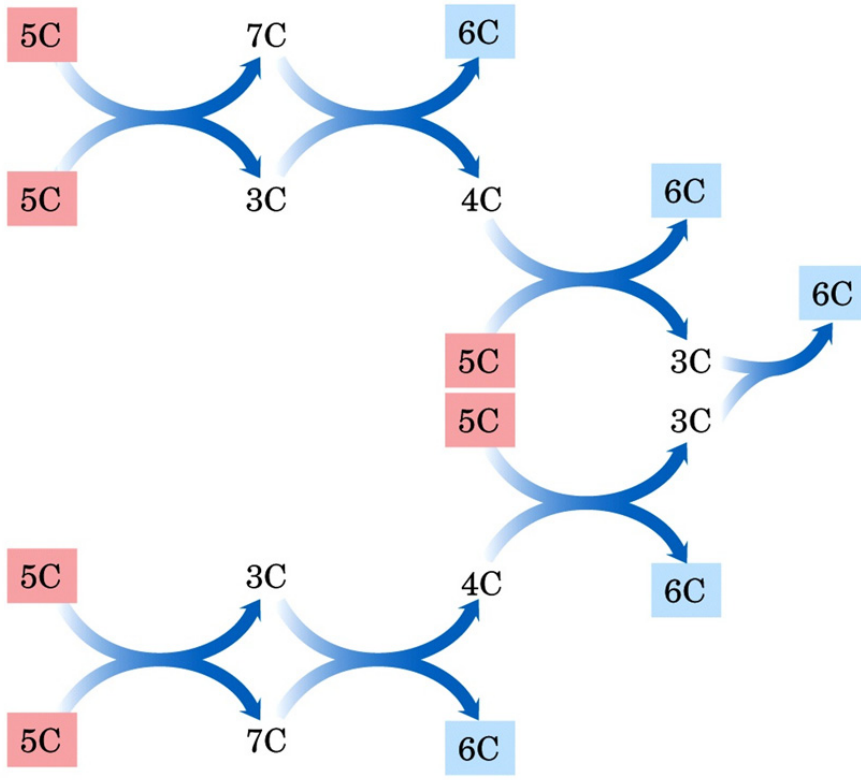


Figura 41 - Rearranjos da fase não oxidativa da via das pentoses.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 561.

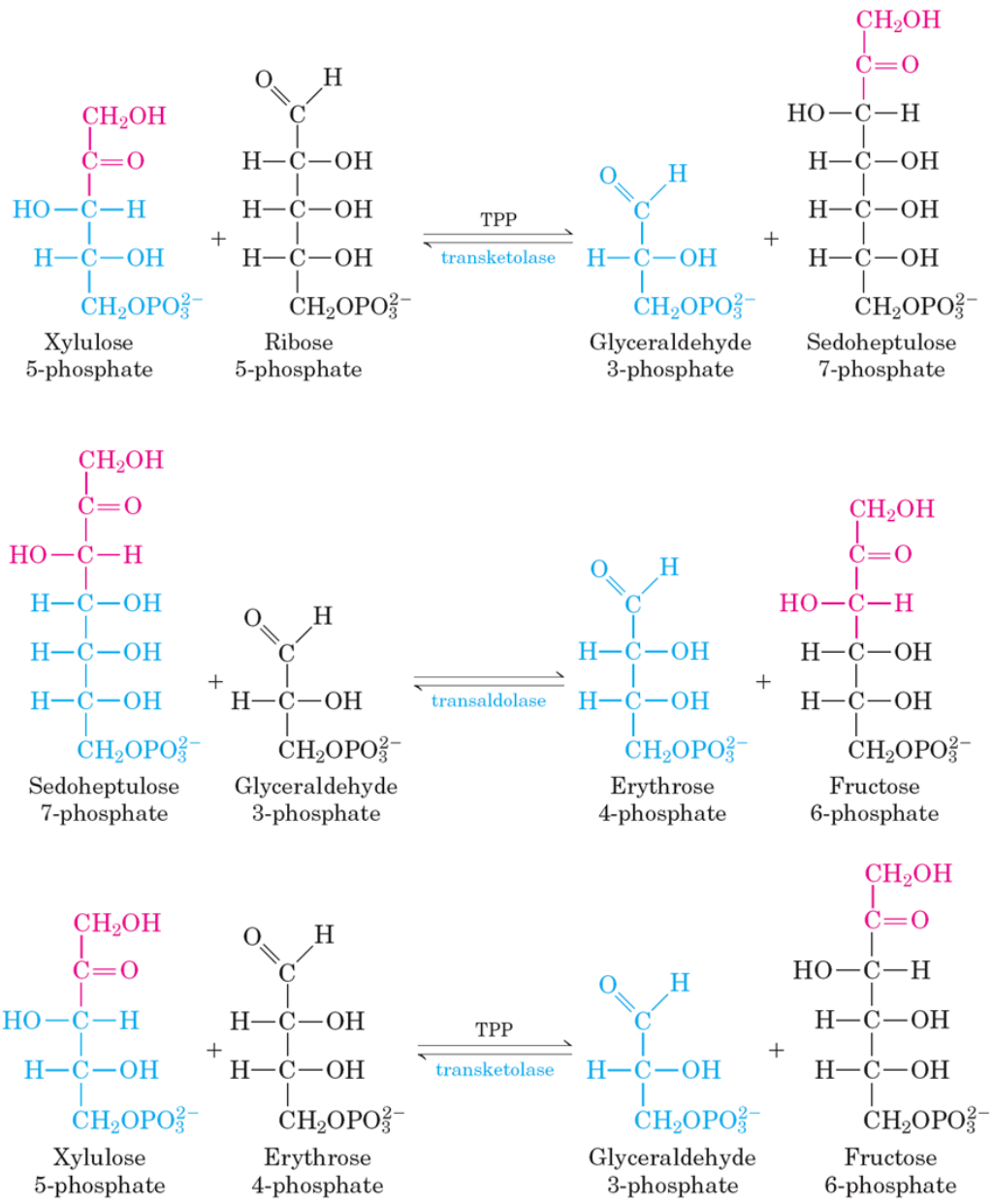


Figura 42 - Reações da fase não oxidativa da via das pentoses.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 561-562.

CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO

O ciclo de ácido cítrico ou ciclo de Krebs é uma etapa comum ao metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Nele a acetil-CoA é convertida em CO2, e sua energia é conservada na forma de 3NADH, 1 FADH2 e 1 GTP (Figura 43).

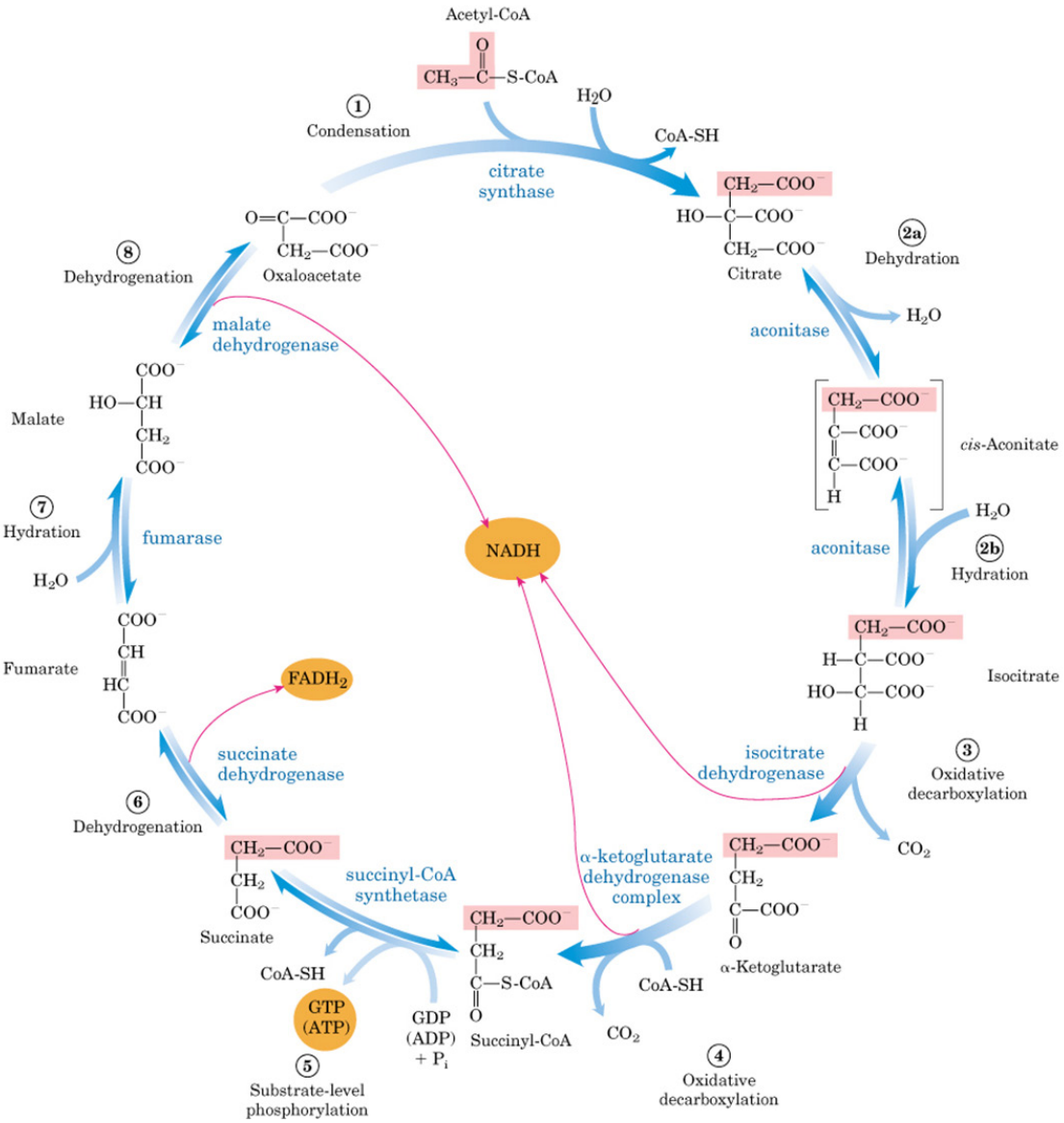


Figura 43 - Ciclo do ácido cítrico.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 621.

O ciclo do ácido cítrico possui oito etapas. Na primeira etapa ocorre uma condensação de Claisen da acetil-CoA com a carbonila cetônica do oxaloacetato, formando citrato (Figura 44). O mecanismo é catalisado pela enzima citrato-sintase. Inicialmente um resíduo de Asp captura o H α-carbonílico, da acetil-CoA, tautomerizando para a forma enólica, formando o íon enolato estabilizado pela His. O íon enolato age como nucleófilo, atacando a carbonila cetônica do oxaloacetato, que recupara um hidrogênio ácido da His. Por fim, o tio-éster é hidrolisado, regenerando a CoASH e produzindo o citrato (Figura 45).

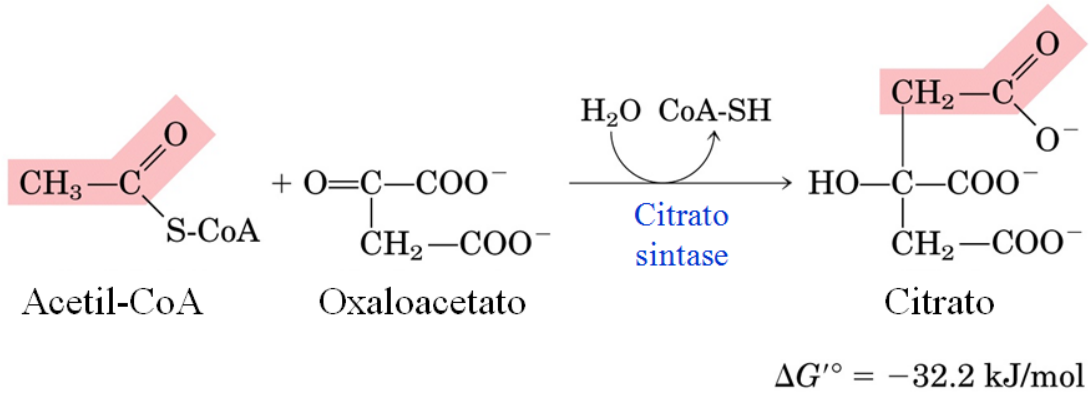


Figura 44 - Formação do citrato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 620.

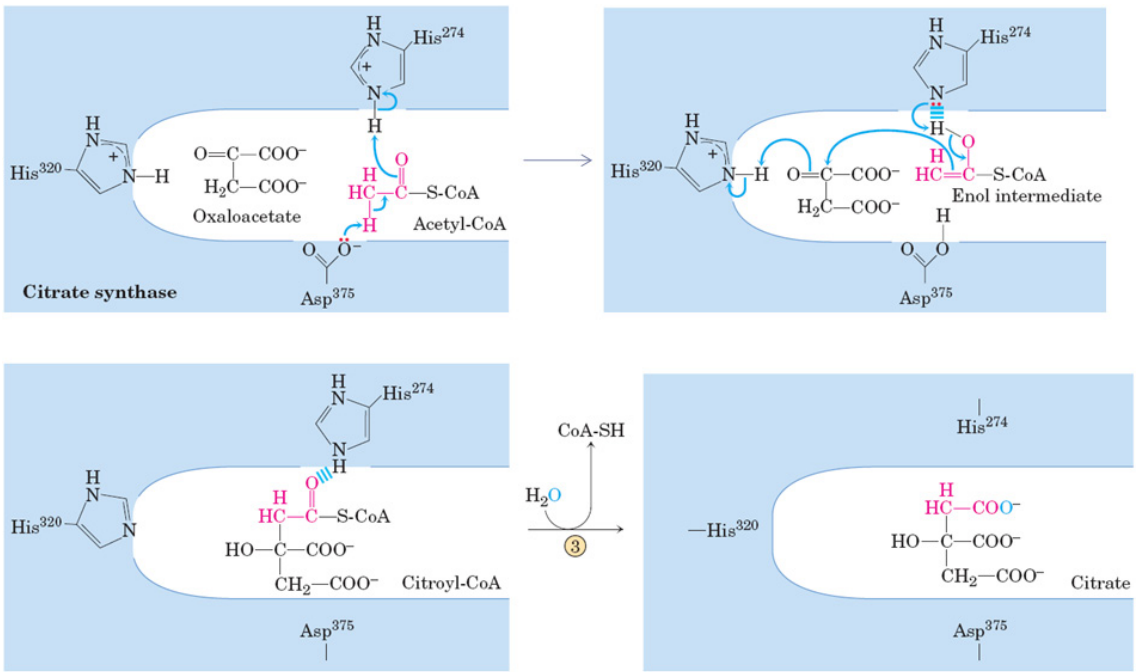


Figura 45 - Mecanismo da citrato-sintase.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 623.

Na segunda etapa do ciclo do ácido cítrico, o citrato é isomerizado a isocitrato, via cis-aconitato, numa reação catalisada pela enzima aconitase (Figura 46). A aconitase contém um centro ferro-enxofre que atua tanto na remoção quanto na adição de água. Como as reações são reversíveis, é o equilíbrio químico que controla para qual lado ela se desloca. A medida que o isocitrato é consumido na etapa posterior, mais citrato será convertido a isocitrato (Figura 47).

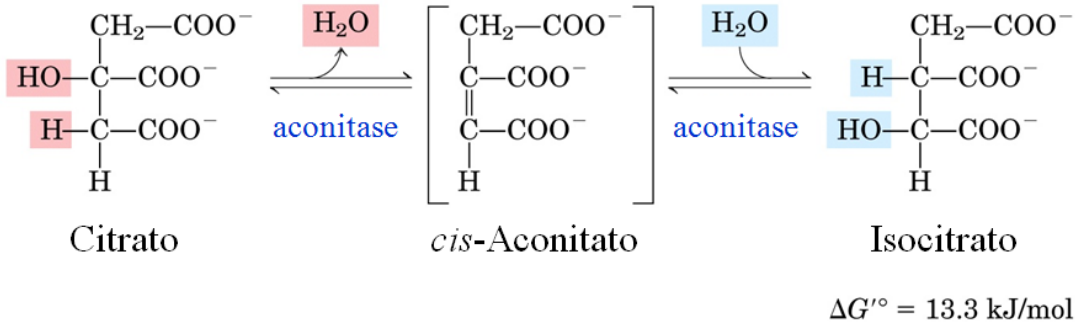


Figura 46 - Formação do isocitrato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 622.

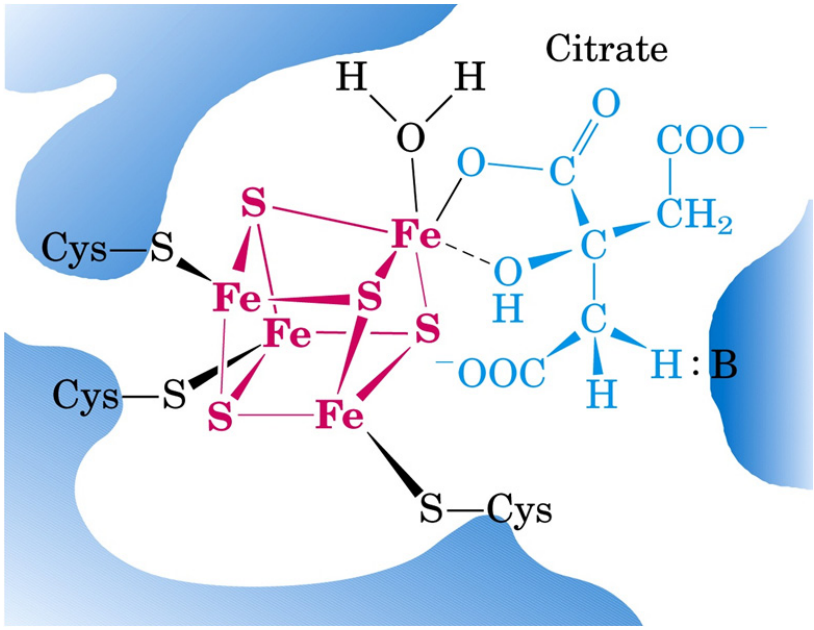


Figura 47 - Centro ferro-enxofre da aconitase.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 624.

Na terceira etapa do ciclo do ácido cítrico, o isocitrato á oxidado pelo NAD^+, seguido de descarboxilação, formando o α-cetoglutarato (Figura 48). A enzima isocitrato-desidrogenase utiliza o NAD^+ para oxidar a hidroxila do álcool a cetona, produzindo o primeiro NADH. Em seguida o β-ceto-ácido sofre descarboxilação, facilitada pela remoção de elétrons pelo Mn^{2+} ligado à enzima, formando o α-cetoglutarato (Figura 49).

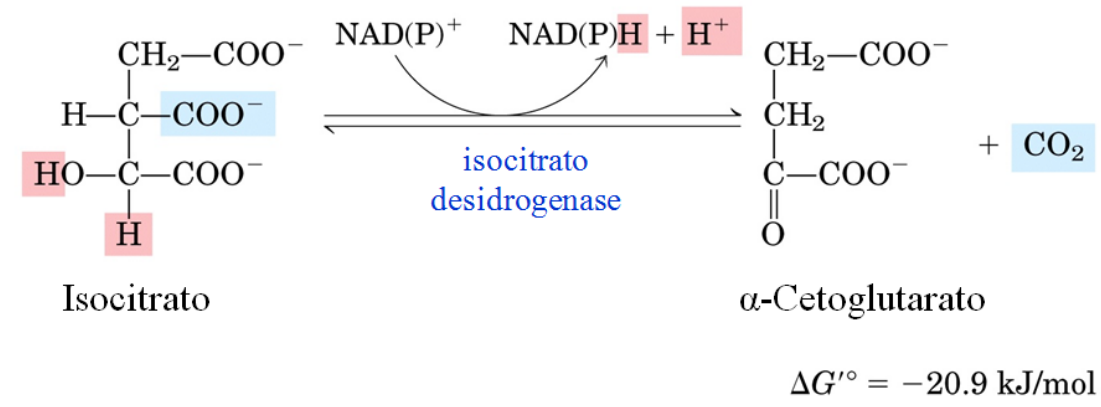


Figura 48 - Formação do α-cetoglutarato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 623.

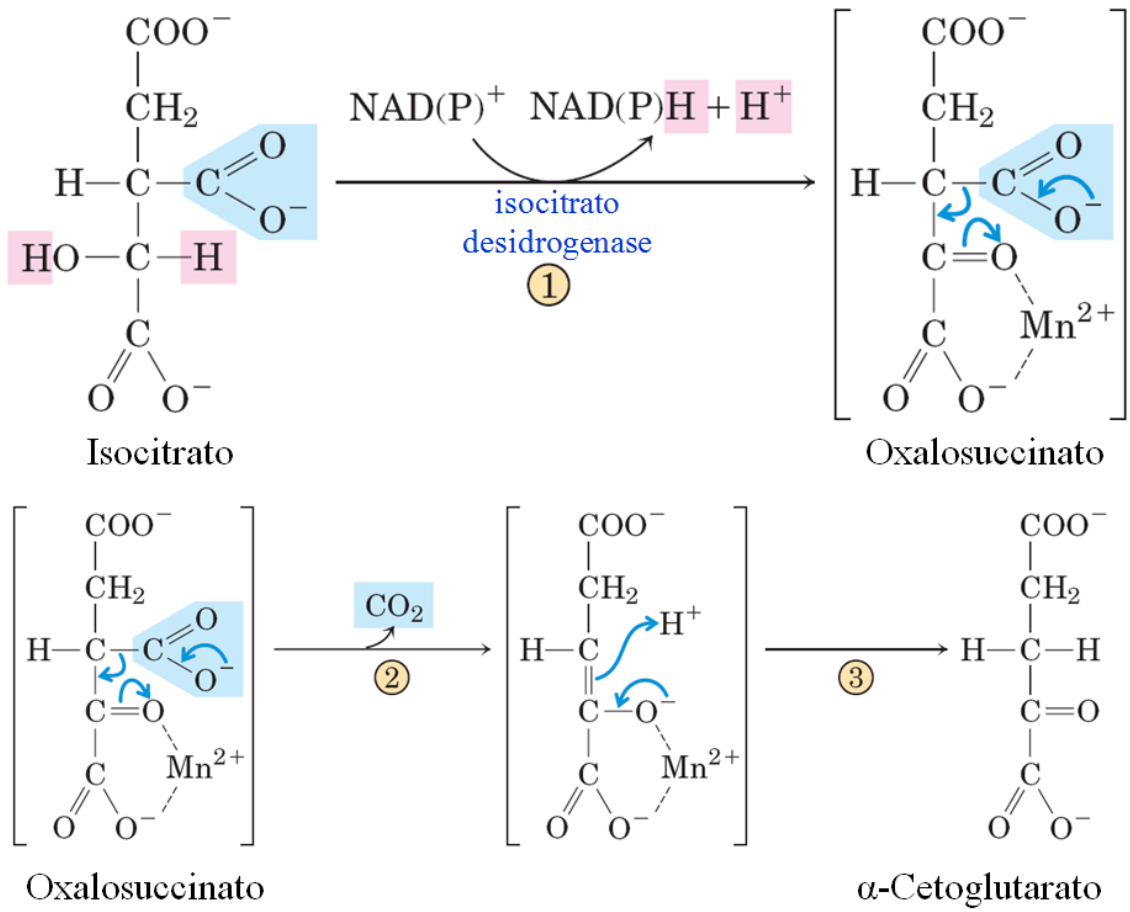


Figura 49 - Mecanismo da isocitrato-desidrogenase.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 625.

Na quarta etapa do ciclo do ácido cítrico, o α-cetoglutarato é novamente oxidado pelo NAD^+ catalisado pela enzima α-cetoglutarato-desidrogenase, sofrendo uma descarboxilação e sendo adicionado à CoASH, formando succinil-CoA e NADH (Figura 50). O mecanismo desta reação é idêntico ao da piruvato-desidrogenase (Figura 35).

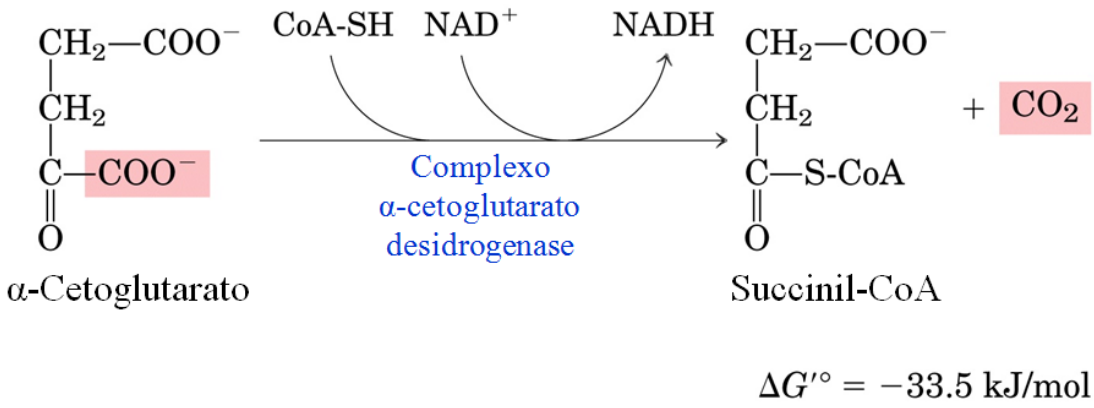


Figura 50 - Formação da succinil-CoA.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 623.

Na quinta etapa do ciclo do ácido cítrico, a succinil-CoA é convertida a succinato, sendo que a energia da ligação tio-éster é conservada na forma de GTP (Figura 51). Inicialmente a CoA da succinil-CoA é substituída por um grupo fosfato, formando a succinil-fosfato, com uma ligação de alta energia. A succinil-fosfato doa então seu grupo fosfato para uma His da enzima succinil-CoA-sintetase, originando um grupo fosfo-histidil e liberando o succinato. Por fim o grupo fosfo-histidil da enzima transfere o fosfato para o GDP formando GTP e regenerando a enzima (Figura 52).

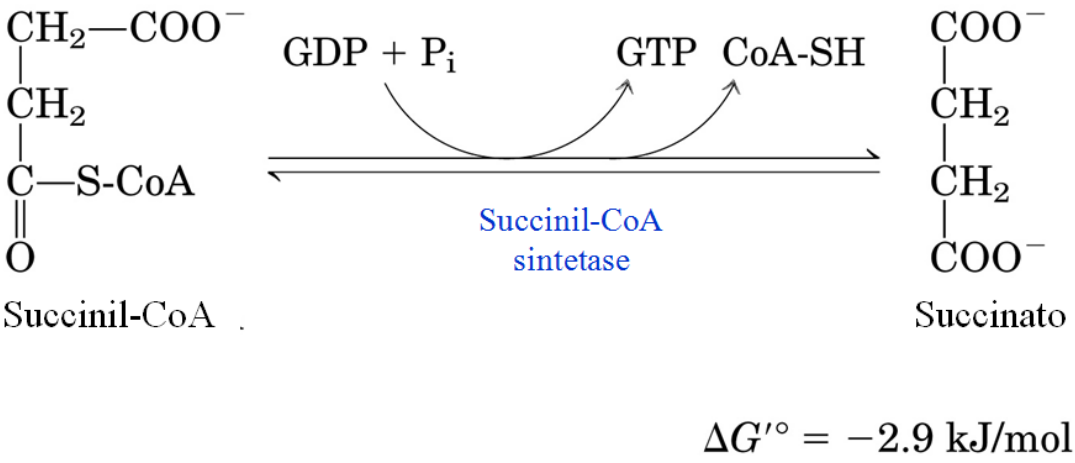


Figura 51 - Formação do succinato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 626.

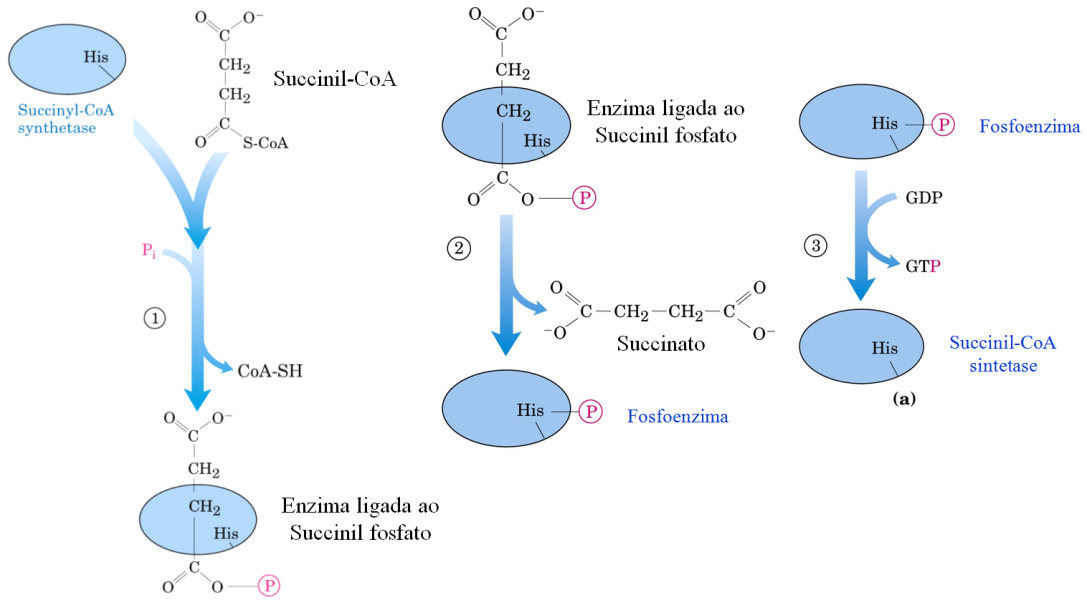


Figura 52 - Mecanismo da succinil-CoA-sintetase.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 626.

Na sexta etapa do ciclo do ácido cítrico, o succinato é oxidado à fumarato pela enzima succinato-desidrogenase, com o auxílio de um FAD, formando FADH2 (Figura 53). O mecanismo do FAD já foi estudado no capítulo de coenzimas.

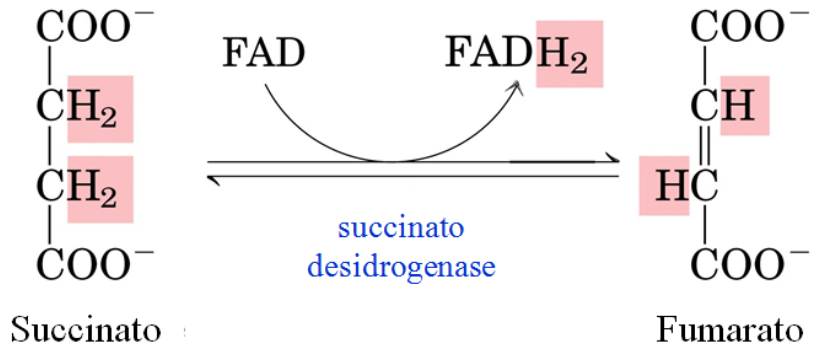
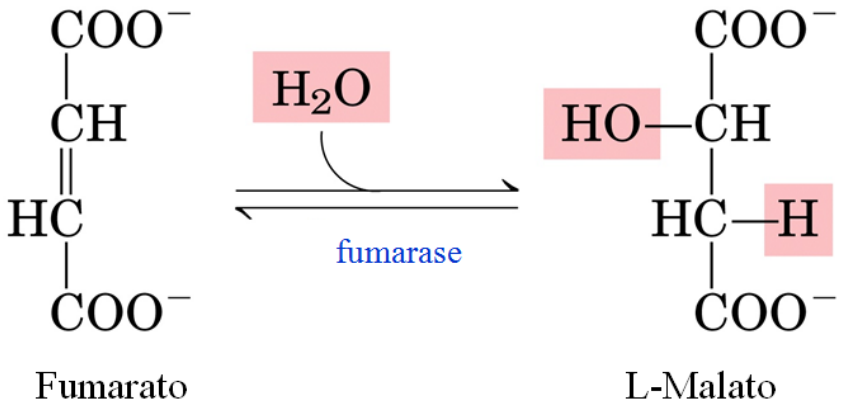


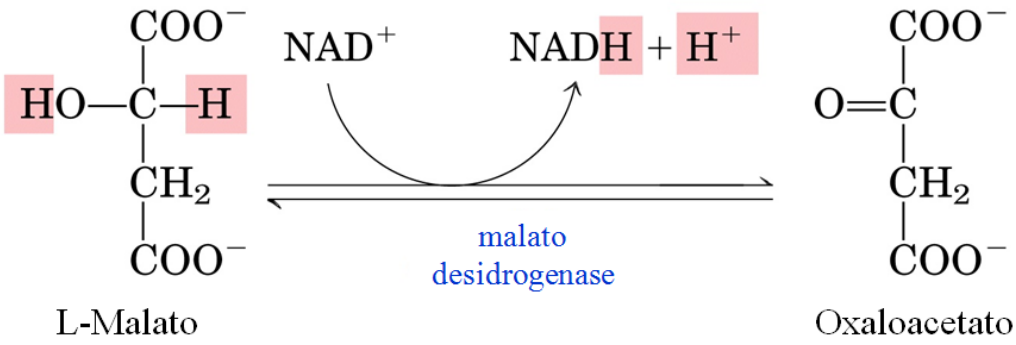
Figura 53 - Formação do fumarato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 627.

Na sétima etapa do ciclo do ácido cítrico, o fumarato é hidratado pela enzima fumarato-hidratase, formando L-malato (Figura 54). E na oitava e última etapa, o L-malato é oxidado pela enzima L-malato-desidrogenase, com o auxílio de um NAD^+, formando oxaloacetato e NADH, reiniciando o ciclo (Figura 55). O mecanismo do NAD^+ já foi estudado.



$$\Delta G'^{\circ} = -3.8 \text{ kJ/mol}$$

Figura 54 - Formação do L-malato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 628.



$$\Delta G'^{\circ} = 29.7 \text{ kJ/mol}$$

Figura 55 - Formação do oxaloacetato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 628.

CONCLUSÃO

Como vimos, o metabolismo dos carboidratos é complexo, mas pode ser destrinchado em reações orgânicas relativamente simples. A glicólise e a via das pentoses podem ser revertidas de acordo com as necessidades do organismo, entretanto, o ciclo do ácido cítrico é irreversível. Apenas os vegetais que possuem clorofila conseguem converter CO_2 em carboidratos via reações fotossintéticas que não serão abordadas nesta disciplina. Por fim, a energia é conservada no ciclo do ácido cítrico na forma de 3NADH, $FADH_2$ e GTP (Figura 56), que serão posteriormente convertidos em ATP na fosforilação oxidativa.

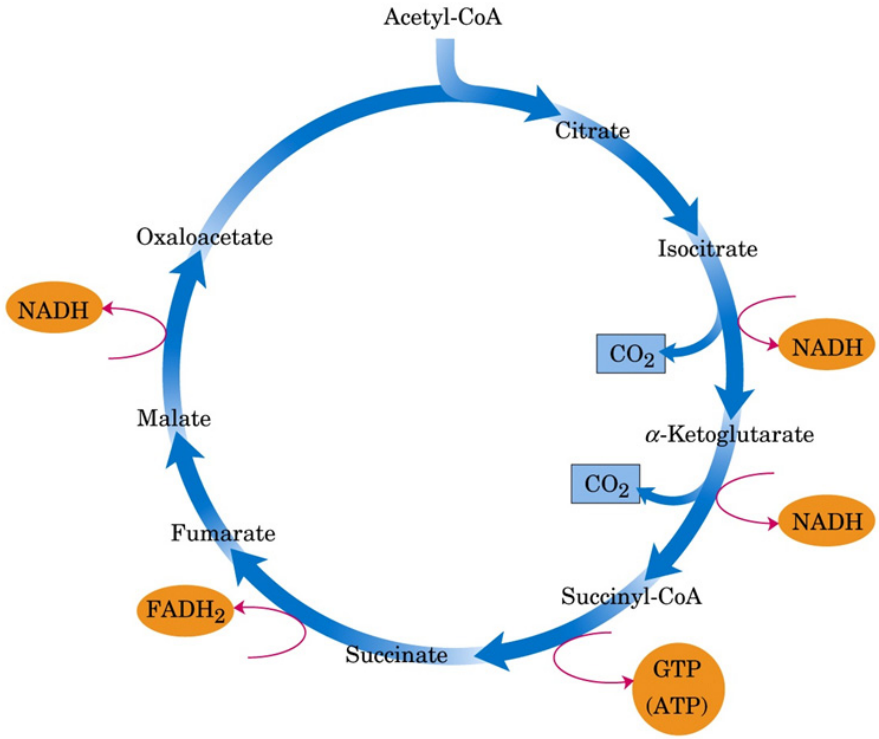


Figura 56 - Conservação de energia no ciclo do ácido cítrico.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 630.

RESUMO

Na aula de hoje estudamos o metabolismo dos carboidratos. Vimos como a glicose é degradada na via glicolítica para produzir energia, e a depender das necessidades do organismo ela pode ser sintetizada pela gliconeogênese. Aprendemos os possíveis destinos do piruvato na fermentação alcoólica, fermentação láctica e na respiração. Vimos também que a glicose pode ser utilizada na síntese de pentoses na via das pentoses, as quais são utilizadas para formar o DNA, RNA, e algumas coenzimas. Quando as pentoses não são mais necessárias elas podem ser recicladas novamente à glicose para serem metabolizadas. Por fim estudamos o ciclo do ácido cítrico, que é o destino final das vis metabólicas e converte a acetil-CoA em CO_2, conservando a energia na forma de GTP, $FADH_2$ e 3NADH.

AUTO-AVALIAÇÃO

1- Escreva todas as reações da glicólise:
2- Escreva o mecanismo de todas as reações da glicólise:
3- Escreva as reações da entrada da frutose na via glicolítica:
4- Escreva as reações da entrada da lactose na via glicolítica:
5- Escreva as reações da entrada da manose na via glicolítica:
6- Escreva as reações da gliconeogênese:
7- Escreva o mecanismo de todas as reações da gliconeogênese:
8- Escreva as reações da fermentação láctica:
9- Escreva o mecanismo de todas as reações da fermentação láctica:
10- Escreva as reações da fermentação alcoólica:
11- Escreva o mecanismo de todas as reações da fermentação alcoólica:
12- Escreva as reações da conversão de piruvato à acetil-CoA:
13- Escreva o mecanismo de todas as reações da conversão de piruvato à acetil-CoA:
14- Escreva as reações da fase oxidativa da via das pentoses:
15- Escreva o mecanismo de todas as reações da fase oxidativa da via das pentoses:
16- Escreva as reações da fase não oxidativa da via das pentoses:
17- Escreva o mecanismo de todas as reações da fase não oxidativa da via das pentoses:
18- Escreva as reações do ciclo do ácido cítrico:
19- Escreva o mecanismo de todas as reações do ciclo do ácido cítrico:

PRÓXIMA AULA

Na próxima aula estudaremos o metabolismo dos lipídios. Veremos como eles são degradados para produzir energia, e como nosso organismo pode sintetizá-los para armazenamento mais eficiente de energia.

REFERÊNCIAS

BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**. 4ª. Ed. Pearson Prentice e Hall, São Paolo – SP, 2006. Vol. 2.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**, 4ª. Edição, Editora Sarvier, 2006, capítulo 7.

MASTROENI, M. F., GERN, R. M. M. **Bioquímica**: Práticas Adaptadas. Atheneu, São Paulo – SP, 2008.

PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S., ENGEL, R. G. **Química Orgânica Experimental**: Técnicas de escala pequena. 2ª. Ed., Bookman, Porto Alegre - RS, 2009.

PETKOWICZ et. al. **Bioquímica**:Aulas Práticas. 7ª. Ed. Editora UFPR, Curitiba – PR, 2007.

dos SANTOS, P. C., BOCK, P. M. **Manual Prático de Bioquímica**. Ed. Universitária Metodista IPA, Porto Alegre – RS, 2008.

VOGUEL, A.I. **Química Orgânica**: Análise Orgânica Qualitativa, Ed. Ao Livro Técnico S.A., Vol. 1, 2 e 3, 1971.